

**Evaluation von klinischen, laborchemischen und sonographischen Kriterien zur
Verifizierung der Indikation einer Notfall ERCP bei Verdacht auf eine
biliäre Pankreatitis.**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Sebastian Stößel

geboren am 14.08.1984 in Werdau

Gutachter:

- 1. Prof. Dr. med. Utz Settmacher, Jena**
- 2. PD Dr. med. Carsten Schmidt, Fulda**
- 3. apl. Prof. Dr. med. Uwe Will, Gera**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 30.01.2018

INHALTSVERZEICHNIS

1. Zusammenfassung

1.1 Abstract

2. Einleitung und Hintergrund

2.1 Anatomisch /pathologischer Hintergrund

2.1.1 Definition / Diagnose akute Pankreatitis

2.1.2 Ätiologie und Pathologie der akuten Pankreatitis

2.1.3 Epidemiologie der akuten Pankreatitis

2.1.4 Therapie der akuten Pankreatitis

2.1.5 Prognose der akuten Pankreatitis

2.2 Technisch-/instrumenteller Hintergrund

2.2.1 Abdomensonographie

2.2.1.1 Grundlagen

2.2.1.2 diagnostischer Stellenwert der Abdomensonographie bei biliärer Pankreatitis

2.2.2 Endosonographie

2.2.2.1 Grundlagen

2.2.2.2 diagnostischer Stellenwert der Endosonographie bei biliärer Pankreatitis

2.2.3 ERCP (endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie)

2.2.3.1 generelle Grundlagen

2.2.3.2 Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der ERCP

2.2.3.3 aktuelle Leitlinien bezüglich der Indikation einer ERCP bei akuter biliärer Pankreatitis

3. Ziele der Arbeit

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

4.2.1 Erstellung, Erfassung und Definition der Untersuchungsvariablen

4.2.2 Evaluation der Kriterien

4.3 Statistische Analyse

4.3.1 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)

5. Ergebnisse

5.1 Auswahl und Ausschluss der Patienten

5.2 Jahr der ERCP

5.3 Patientencharakteristika

5.3.1 Geschlecht

5.3.2 Alter

5.4 klinische Kriterien zur Indikationsprüfung einer ERCP

5.4.1 Fieber

5.4.2 Hauptsymptom bei Aufnahme

5.4.3 Beschwerdedauer vor Aufnahme

5.4.4 Z.n. Cholecystektomie vs. Gallenblase vorhanden

5.5 laborchemische Kriterien zur Indikationsprüfung einer ERCP

5.5.1 Bilirubin

5.5.2 Lipase

5.5.3 CRP

5.5.4 ALAT

5.5.5 Leukozyten

5.6 sonographische Kriterien zur Indikationsprüfung einer ERCP

5.6.1 Abdomensonographie vor ERCP

5.6.2 Cholezystolithiasis

5.6.3 Choledocholithiasis

5.6.4 Cholestase

5.6.2 Endosonographie vor ERCP

5.7. Befunde der ERCP

5.7.1 Zeitintervall Erstkontakt Krankenhaus bis Beginn ERCP

5.7.2 makroskopische Kriterien der Papilla Vateri

5.7.3 Konkrementnachweis bei ERCP

5.7.4 Durchführung einer EPT

- 5.7.5 Stentimplantation DHC / DP
- 5.8 Verlauf der Pankreatitis
 - 5.8.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes
 - 5.8.2 Komplikationen
 - 5.8.2.1 positive Blutkultur im Verlauf
 - 5.8.2.2 lokale Komplikationen des Pankreas
 - 5.8.2.3 systemische Komplikationen
 - 5.8.3 Outcome
- 5.9 Evaluation der klinischen, laborchemischen und sonographischen Kriterien zur Verifizierung der Indikation einer Notfall ERCP
 - 5.9.1 Evaluation der klinischen Kriterien
 - 5.9.2 Evaluation laborchemischen Kriterien
 - 5.9.3 Evaluation sonographischer Kriterien

6. Diskussion

- 6.1 klinische Kriterien
- 6.2 laborchemische Parameter
- 6.3 sonographische Befunde
- 6.4 Befunde der ERCP

7. Abkürzungsverzeichnis

8. Anhang

- 8.1 ehrenwörtliche Erklärung
- 8.2 Danksagung
- 8.3 Bibliographie

1. Zusammenfassung:

1.1 Abstract

Hintergrund

Die akute Pankreatitis ist eines der häufigsten Krankheitsbilder in der Gastroenterologie. Die Inzidenz liegt bei 13-45/100.000 und steigt weltweit an. (Yadav and Lowenfels 2006, Huber and Schmid 2011) Die biliäre Pankreatitis ist die häufigste Entität aller Pankreatitiden. (Huber and Schmid 2011) Die Sterblichkeit liegt zwischen 2 und 15%. (van Santvoort, Bakker et al. 2011) Die schnelle Diagnosenstellung, die richtige frühzeitige Therapie und die kritische Therapiekontrolle insbesondere in den ersten Tagen, sind essentiell für den Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten. (Tuennemann, Mossner et al. 2014) Aufgrund der teils fulminanten Verläufe ist das Zeitfenster für frühzeitig-zielgerichtete therapeutische Ansätze gerade bei der biliären Pankreatitis extrem kurz. (Banks, Freeman et al. 2006)

Hypothese / Ziel der Arbeit

Bei dem Verdacht einer biliären Pankreatitis gibt es verschiedene paraklinische Konstellationen (CrP; Leukozyten, ALAT, ASAT, yGT, Bilirubin, Lipase) sowie spezielle Abdominalsonographiebefunde (Cholezystolithiasis, Choledocholithiasis, Cholestase) welche singulär oder in Kombination die Indikation zur Notfall ERCP erhärten. Durch die retrospektive Analyse von verschiedenen prä-, peri- und posttherapeutischen Parametern soll diese Arbeit zur weiteren Optimierung der Behandlung von Patienten mit einer biliären Pankreatitis beitragen. Dies soll die Behandlung von Patienten optimieren, bei denen keine harten Kriterien für eine Notfall ERC bei biliärer Pankreatitis bestehen.

Zielsetzung

Ausgehend von den untersuchten Variablen sollen Indikationshilfen einer ERCP bei Verdacht einer biliären Pankreatitis erstellt werden. Speziell wird untersucht in wieweit eine bestimmte Laborwertkonstellation, klinische Merkmale oder prätherapeutische Sonographiebefunde eine Vorhersagbarkeit bezüglich eines Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP haben. Weiterhin wird die makroskopische Papilleninspektion im Rahmen der ERCP in Verbindung mit sonographischen Befunden und eventuelle Zusammenhänge untersucht.

Material und Methoden:

Es wurden retrospektiv alle Patientendaten, für die eine Notfall ERCP mit Intervention, bei der Verdachtsdiagnose biliärer Pankreatitis durchgeführt wurde, untersucht.

Der Zeitraum erstreckt sich vom 28.03.2007 bis zum 31.12.2014. Von 135 Fällen wurden 113 Patienten in die Kohorte eingeschlossen. Untersucht wurden anhand der Patientendaten inwieweit verschiedene klar definierte prätherapeutische Klinik-, Labor- und Diagnostikkonstellationen mit den Befunden der ERCP korrelieren. Insbesondere wird erstmals die Inspektion der Papille und die Intervention mit / ohne EPT in Kongruenz zum prätherapeutischen Befund der Sonographie, resp. EUS (Endosonographie) verglichen.

Ergebnisse und Beobachtungen:

Die Erkrankung kann in jedem Lebensalter auftreten (Studienkohorte 18-91 Jahre) ist jedoch im Senium häufiger und tritt gehäuft bei Frauen auf (>60%).

Eine erhöhte ALAT war der sensitivste (>95%) Labormarker einer biliären Pankreatitis.

106 (94,6%) Patienten wiesen erhöhte Werte der ALAT oberhalb des Referenzwertes auf.

Eine Abdomensonographie stellt eine Standarddiagnostik dar, welche jedoch untersucherabhängig eine geringe Detektionsrate einer Choledocholithiasis besitzt (28,7%).

Wurde mittels Abdomensonographie eine Cholestase diagnostiziert, konnte in 87,5 % der Fälle ein Konkrementnachweis mittels ERCP erfolgen (49 von 56 Fällen).

Wurde mittels Abdomensonographie ein Konkrement im DHC detektiert, konnte dieses in 82,9 % der Fälle mittels ERCP verifiziert werden (26 von 31 Fällen).

Die Endosonographie stellt bei unklaren Befunden die beste Untersuchungsmethode mit der höchsten Sensitivität dar (100% bei 4 von 4 Patienten).

Die EPT ist eine Routineeingriff der ERCP bei biliärer Pankreatitis und wurde in 96,5% der Fälle (109 von 113 Fällen) durchgeführt.

Die biliäre Pankreatitis ist eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung mit einer Mortalität von 4,4% innerhalb unserer Studien.

An den klinischen Variablen Fieber, Symptome und Beschwerdedauer zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge in Bezug auf einen Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP.

Bei den laborchemischen Variablen ALT, CRP, Bilirubin Leukozyten zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich der Vorhersagbarkeit eines Konkrements im Rahmen der ERCP.

Die Höhe der Lipasewerte zeigte einen signifikanten Zusammenhang. Es zeigten sich signifikant geringe Werte bei den Patienten mit Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP.

Bei Befunden der Abdominalsonographie zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bezüglich des Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP.

Die EPT ist eine Standardprozedur im Rahmen der ERCP bei biliärer Pankreatitis.

42 von 56 (75%) der Patienten mit einem sonographischen Cholestasebefund zeigten makroskopisch auffällige Papillenbefunde.

25 von 31 Patienten (80,6%) mit dem sonographischen Befund einer Choledocholithiasis wiesen auffällige Papillenbefunde auf.

62 von 81 Patienten (76,5%) mit einer sonographisch detektierten Cholezystolithiasis wiesen pathologische Papillenbefunde auf.

Schlussfolgerungen:

Die biliäre Pankreatitis ist ein komplexes und schwierig zu diagnostizierendes Krankheitsbild. Die laborchemische, klinische und sonographische Befundkonstellation ist mannigfaltig. Den wichtigsten laborchemischen Markern, der ALT und der Lipase ist besondere Beachtung

zukommen zu lassen. Die Höhe der Lipase kommt eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung einer biliären Pankreatitis zu.

Einzig anhand des klinischen Beschwerdebildes ist häufig keine eindeutige Diagnose möglich. Weitere Kriterien, wie bestimmte Sonographiebefunde müssen besondere Beachtung finden.

Pathologische Sonographiebefunde gehen häufig mit pathologischen Papillenbefunden einher.

2. Einleitung und Hintergrund

2.1 Anatomisch-/pathologischer Hintergrund

2.1.1 Definition / Diagnose akute biliärer Pankreatitis

Das Leitsymptom der akuten Pankreatitis ist der akute (gürtelförmige) Oberbauchschmerz. (Huber and Schmid 2011) Die „biliären Schmerzen“ welche auf eine biliäre Pankreatitis hinweisen, sind charakterisiert durch akut einsetzende, gut erinnerliche Schmerzen im Epigastrium oder rechten Oberbauch, die länger als 15 min, aber kürzer als 5 h anhalten. (Neubrand, Sackmann et al. 2000) Diese sind rechtsseitig und kolikartig.

Die Klärung der jeweiligen Ätiologie einer akuten Pankreatitis hat sowohl prognostische als auch therapeutische Konsequenzen. Die ERC (endoskopisch-retrograde Cholangiographie) mit EPT (endoskopische Papillotomie) wird bei biliärer Pankreatitis in den ersten 24 Stunden präferiert. Die mit Abstand häufigste Ursache einer akuten Pankreatitis ist ein Gallensteinleiden. (Huber and Schmid 2011) Eine frühzeitige Detektion der biliären Ursache einer Pankreatitis ist sehr wichtig da hier die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie des kausalen Steinleidens mithilfe endoskopischer Steinentfernung möglich ist und die Pankreatitis eine milde Verlaufsform nimmt. (Huber and Schmid 2011) Von einer akuten biliären Pankreatitis ist auszugehen, wenn bei einer akuten Pankreatitis Gallensteine nachgewiesen werden und andere Gründe (besonders Alkoholkonsum) unwahrscheinlich oder ausgeschlossen sind. (Frakes 1999) Die aktuellen Leitlinien der AWMF (Arbeitsgesellschaft der Wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.) besagen erweiternd, dass ein biliärer Ursprung einer Pankreatitis angenommen werden kann, wenn Gallensteine in einem bildgebenden Verfahren erkannt werden und oder ein Transaminasenanstieg im Rahmen der akuten Pankreatitis beobachtet wird. (Ammori, Boreham et al. 2003), (Levy, Boruchowicz et al. 2005)

Die Diagnose einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) sollte gestellt wenn zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sind:

- * klinisches Kriterium: Oberbauchschmerzen
- * serologisches Kriterium: Serum-Amylase oder Lipase > 3x oberen Normgrenze
- * bildgebendes Kriterium: pathologisches Korrelat in der Abdominalsonographie (Sono Abdomen) oder Computertomographie (CT) (Working Group 2013)

Der Schweregrad der akuten Pankreatitis wird international nach der Atlanta-Klassifikation definiert. (Bradley 1993),(Whitcomb 2006) Hier wird eine leichte akut ödematöse Form von einer schweren akuten hämorrhagisch nekrotischen Pankreatitis abgegrenzt. Die Einteilung der Schweregrade erfolgt durch Bewertungsalgorithmen (APACHE II oder den Ranson Score) oder festgelegten Kriterien von Arbeitsgruppen (Atlanta Klassifikation). Hierbei werden Radiologische Befunde, Laborkonstellationen und Komplikationen der Erkrankung zur Bewertung genutzt.

2.1.2 Ätiologie und Pathologie der akuten Pankreatitis

Es gibt verschiedene Ursachen einer akuten Pankreatitis. Die häufigste ist durch Gallensteine (biliär) bedingt. (Hazem 2009) Zusammen mit Alkoholabusus sind sie für 60-80% aller akuten Pankreatitiden verantwortlich. (Phillip, Steiner et al. 2014) Seltener Ursachen können u.a. Bauchtraumata, Infektionen (z.B. HIV, Mumps, Virushepatitis), Medikamente, Hypertriglycerinämie, Hyperparathyreoidismus oder Komplikationen nach medizinischen Interventionen (z.B. Operation, ERCP) sein. Die Ätiologie der akuten Pankreatitis besitzt geographische Unterschiede. Beispielsweise gibt es in Griechenland mit 71,4% eine deutlich Dominanz der biliären Pankreatitiden, wohingegen in Deutschland die Häufigkeit der alkoholbedingten (37,9%) und biliären Pankreatitiden (34,9%) ähnlich ist. (Gullo, Migliori et al. 2002) Das Ausmaß der Erkrankung variiert von einer milden und sich selbst limitierenden Form, bis zu einer schweren, nekrotisierenden Form mit Sterblichkeitsraten bis zu 45%. (Whitcomb 2006),(Banks, Freeman et al. 2006)

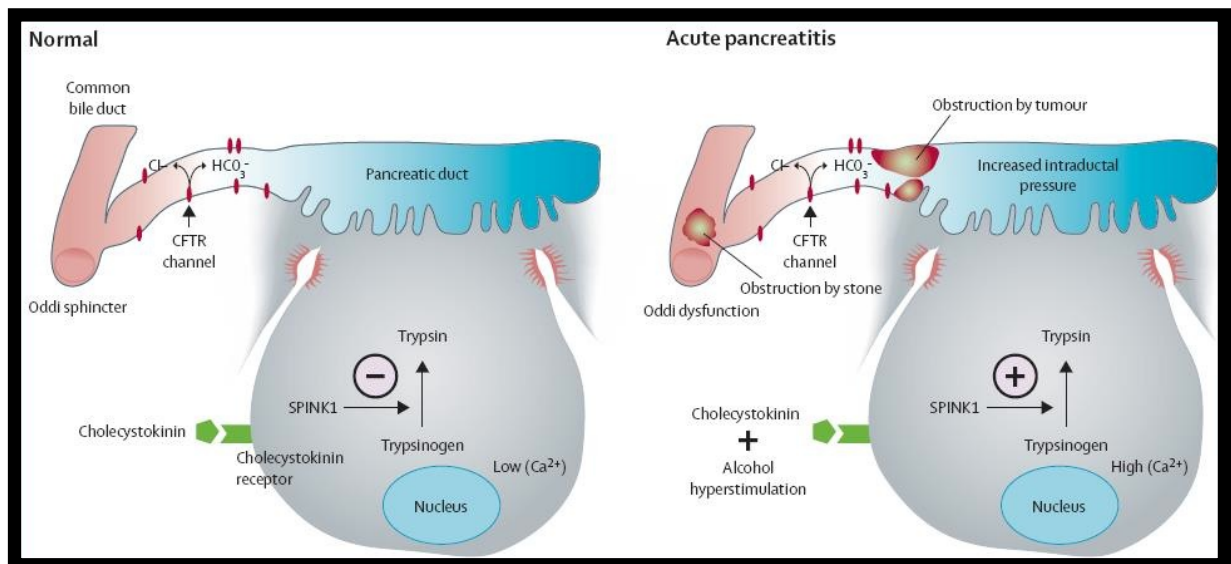
Der klinische Verlauf kann von einer ambulanten Behandlung oder einem kurzen Krankenhausaufenthalt mit konservativer Behandlungsstrategie, bis zu einem langen

Krankenhausaufenthalt mit intensivpflichtigen Komplikationen wie Multiorganversagen, Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) oder septischen Komplikationen variieren. (Spanier, Dijkgraaf et al. 2008)

Bereits im Jahre 1899 wurde die These aufgestellt, dass die Pathophysiologie einer akuten biliären Pankreatitis durch einen Reflux von Gallenflüssigkeit in den Pankreasgang bedingt ist. (Frakes 1999) Seitdem gibt es verschiedene, teils kontrovers diskutierte Thesen, welche die Freisetzung von Botenstoffen und den Beginn der Entzündung in der Bauchspeicheldrüse zu erklären versuchen. Die primär akzeptierte Theorie ist die der zeitweisen Obstruktion des Ductus Choledochus und des Ductus Pankreaticus bedingt durch die Wanderung oder den Verhalt von Gallensteinen im Bereich der Papille Vateri. (Frakes 1999)

Auf enzymatischer Ebene ist aktuell die verbreitetste Meinung, dass die akute Pankreatitis durch eine unkontrollierte Trypsinaktivierung in den pankreatischen Azinuszellen ausgelöst wird. Die Aktivierung dieser Fermente führt dann zur Selbstverdauung der Drüse und zur lokalen Entzündungsreaktion. Weiterhin verstärken Mediatoren Interleukin 1, 6, 8, Neutrophile, Makrophagen und Lymphozyten die Entzündungsreaktion. Zusätzlich werden Endothelzellen stimuliert, sodass Leukozyten transendothelial wandern können und dadurch andere schädigende Enzyme freigesetzt werden. (Frossard, Saluja et al. 1999) Die als Vorstufen sezernierten Pankreasenzyme werden durch das Schlüsselenzym Trypsinogen im Duodenum aktiviert und können dadurch eine Autodigestion auslösen. Dadurch kommt es zur Ausbildung von Ödemen, Exudationen und Hämorrhagien. Kommt es nachfolgend zu einer Superinfektion kann es zu vital bedrohlichen Folgen, wie der Ausbildung von Abszessen und Nekrosen im Bereich des Pankreas kommen oder durch eine zytokinvermittelte Entzündungsreaktion ein SIRS oder eine Sepsis entstehen. (Frossard, Steer et al. 2008)

Entscheidend für die Schwere der Entzündung ist eine verminderte Sauerstoffversorgung des Gewebes, sowie die Entwicklung von freien Sauerstoffradikalen. (Poch, Gansauge et al. 1999) (Pastor, Matthay et al. 2003)



Figur 1 Zytokinfreisetzung bei biliärer Pankreatitis Bild aus Frossard et al (Frossard, Steer et al. 2008)

2.2.3 Epidemiologie der akuten Pankreatitis

Die Inzidenz der akuten Pankreatitis unterscheidet sich innerhalb Europas. Sie variiert von 10/100.000 Einwohner in Großbritannien, über 16-20/100.000 Einwohner in den Niederlanden, Norwegen sowie Deutschland bis hin zu 32-44/100.000 in Schweden. Überall nimmt die Häufigkeit der Erkrankung jedoch zu. (Yadav and Lowenfels 2006) Lindquist et al konnten anhand einer 15 jährigen Studie zeigen, dass sich in Schweden die Inzidenz explizit der biliären Pankreatitis pro Jahr um 7.6% erhöht hat. (Lindkvist, Appelros et al. 2004) Als Ursachen für die Inzidenzzunahme der akuten Pankreatitis, werden unter anderem eine gesteigerte Detektionsrate vormals nicht diagnostizierter Pankreatitiden durch eine verbesserte Diagnostik und eine erhöhte Sensibilisierung der Ärzte diskutiert. (Trapnell and Duncan 1975) Das vermehrte Auftreten von Adipositas und die Alterung der Gesellschaft, beides Risikofaktoren für Gallensteine und somit für das Auftreten einer Pankreatitis, stehen ebenso in Zusammenhang mit der Zunahme der Inzidenz. (Lindkvist, Appelros et al. 2004) Fagenholz et al belegte, dass die Zahl der Hospitalisierungen aufgrund von akuter Pankreatitis zwischen 1988 und 2003 von 40 auf 70/100.000 Einwohner pro Jahr gestiegen ist. (Fagenholz, Castillo et al. 2007) Die akute Pankreatitis war 2009 die häufigste gastrointestinale Hospitalisationsdiagnose in den USA.

Deren stationäre Behandlung kostete im Jahr 2009 über 2,6 Milliarden Dollar.(Peery, Dellon et al. 2012) Die leitliniengerechte Therapie einer biliären Pankreatitis, unabhängig von ihrer Schwere kann zu einer Fallkostenreduktion von bis zu 12% im Vergleich mit einer nicht leitliniengerechter Therapie führen. (Prigoff, Swain et al. 2016)

2.1.4 Therapie der akuten Pankreatitis

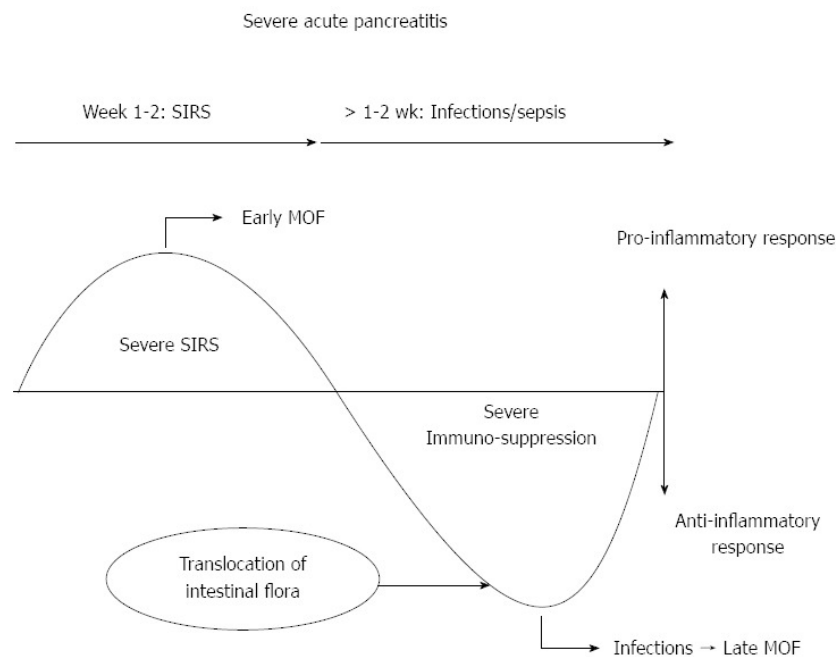
Die Identifizierung der Ätiologie ist entscheidend für die Wahl der Therapie. (Phillip, Steiner et al. 2014) Die schnelle Diagnosenstellung, die richtige frühzeitige Therapie und die kritische Therapiekontrolle, insbesondere in den ersten Tagen, sind essentiell für den Krankheitsverlauf. (Tuennemann, Mossner et al. 2014) Die schwere des Krankheitsbildes ist bestimmend für Das weitere Vorgehen. Das Kernelement der Therapie ist die zeitige und intensive Flüssigkeitszufuhr. (Fisher and Gardner 2012) Eine verzögerte Flüssigkeitszufuhr ist mit einer signifikanten Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet. (Gardner, Vege et al. 2009) Eine adäquate Schmerztherapie (Analgesie) sollte jeder Patient erhalten. Hier reicht die Bandbreite von peripher wirksamen Schmerzmitteln der Stufe I nach WHO (World Health Organization) bis hin zur starken Opioiden. (Pezzilli, Uomo et al. 2007) Der absolute Verzicht auf orale Nahrungszufuhr galt lange Zeit als ein wichtiger Bestandteil der Therapie. Heutzutage gibt es eine breite Übereinstimmung darüber, dass die orale Nahrungskarenz in Kombination mit parenteraler Ernährung nicht von Vorteil für Patienten mit schwerer akuter Pankreatitis ist. Sie kann sogar schädlich sein. (Li, Yu et al. 2013) Jedoch sollte der Beginn der oralen Kostzufuhr erst nach Abklingen der Akutphase mit Sistieren von Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen erfolgen. (Forsmark, Vege et al. 2016) Eine Metaanalyse zeigte eine statistisch signifikante Assoziation der frühen enteralen Ernährung und Reduktion der systemischen Infektionen, Pankreasinfektionen, Länge des Krankenhausaufenthaltes und Mortalität. (Yi, Ge et al. 2012) Gleichfalls hat sich der Stellenwert einer prophylaktischen Antibiotikatherapie gewandelt. War man in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts noch der Meinung, dies würde das Outcome von Patienten verbessern, so gibt es bis heute keine gesicherte Evidenz, dass eine prophylaktische Antibiotikatherapie zu einer Senkung von infektiösen Komplikationen oder der Mortalität führt. (Sharma and Howden 2001, Bassi, Larvin et al.

2003, Villatoro, Mulla et al. 2010) Eine Antibiotikaphylaxe kann Pankreasinfektionen in besonderen Untergruppen von Patienten reduzieren. Dies betrifft besonders die Gruppe der nekrotisierenden Pankreatitiden. Die nekrotisierende Pankreatitis weist eine Mortalität von 20-40% auf. Die sekundäre Infektion der Nekrosen durch die Translokation von Darmkeimen stellt das entscheidende Problem dar. Zur Vermeidung einer solchen Infektion werden klinisch sehr häufig Breitbandantibiotika prophylaktisch eingesetzt. Dies wird aber zunehmend kritisch diskutiert (Arlt, Erhart et al. 2014) und sollte in angemessen angelegten Studien weiter evaluiert werden. (Villatoro, Mulla et al. 2010) Daher wird eine generelle Antibiotikaphylaxe derzeit nicht von internationalen Leitlinien für die Behandlung der akuten Pankreatitis empfohlen. (Banks, Freeman et al. 2006, Working Group 2013)

Im Falle einer biliären Pankreatitis, muss laut Leitlinie jedoch umgehend die Indikation einer endoskopisch retrograden Cholangiopankreatiographie (ERCP) mit Entfernung von Konkrementen aus den Gallengängen evaluiert werden.

2.1.5 Prognose der akuten Pankreatitis

Im Rahmen einer akuten biliären Pankreatitis kann es zu schweren Verläufen mit fatalen Verläufen kommen. Die Entwicklung kann in zwei Phasen eingeteilt werden. In der ersten, frühen Phase kann es durch eine proinflammatorische Immunantwort zu einem systemisch immunologischen Response-Syndrom (SIRS) kommen. Hierbei handelt es sich um eine Sepsis-ähnliche generalisierte Entzündung. Hieraus entwickelt sich in vielen Fällen ein Multiorganversagen (MOV: multisystem organic failure). In einer zweiten, späteren Phase kann es durch die Translokation von Darmflora in nekrotische Anteile zu einer Infektion dieser kommen. (Zerem 2014) Durch die hieraus entstehende Infektion kann ebenso ein MOV entstehen. Die zwei Häufigkeitsgipfel für ein Multiorganversagen sind zum einen in der frühen Phase durch ein SIRS und zum anderen in der späten Phase durch eine infizierte Nekrose bedingt. Dies ist schematisch in der folgenden Grafik nach (Zerem 2014) dargestellt.



Figur 2 zeitlicher Zusammenhang SIRS / Sepsis bei schwerer akuter Pankreatitis

Der zeitliche Eintritt der jeweiligen Komplikation unterscheidet sich. Kommt es zum Tod innerhalb der ersten beiden Wochen, wird dies meistens durch ein Organversagen durch SIRS verursacht. Versterben die Patienten erst im späteren Verlauf, ist oft eine infizierte Nekrose als auslösender Faktor zu finden. (Banks, Freeman et al. 2006)

Die Häufigkeit der schweren Verläufe der akuten Pankreatitiden variiert zwischen verschiedenen Studien und Autoren. Banks beschrieb 2006 bei 15-20% der Patienten eine schwere Verlaufsform. Laut Santvoort et al beträgt Sterblichkeit zwischen 2 und 15%. (van Santvoort, Bakker et al. 2011) Yadav et al zeigten einer Metaanalyse eine Senkung der Sterblichkeitsrate auf 10,7% der akuten Pankreatitis innerhalb der letzten 30 Jahre. Dies bedeutet einen Rückgang der Sterberate der Erkrankung innerhalb der letzten drei Jahrzehnte. Insgesamt blieb die auf die Gesamtpopulation bezogene Mortalität aufgrund der Inzidenzzunahme jedoch gleich. (Yadav and Lowenfels 2006)

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass das Alter und die Ätiologie der Pankreatitis Einfluss auf die Mortalität haben. Der prozentuale Anteil an akuten Pankreatitiden mit tödlichem Ausgang innerhalb der ersten 30 Tage, beträgt bei Patienten, die jünger als 40 Jahre alt sind, 2,1%. Bei Patienten über 60 Jahre liegt der Anteil bei 11,8% und bei über 75-

jährigen, bei 18,9%. (Floyd, Pedersen et al. 2002) Die Studiengruppe um Weitz und Kollegen zeigten eine Gesamtmortalität von 1,45% bei 145 Patienten mit biliärer Pankreatitis. (Weitz, Woitalla et al. 2016)

Die Unterschiede der Sterblichkeitsraten zwischen den verschiedenen Ätiologien der akuten Pankreatitis sind teils ebenfalls signifikant. Die Sterblichkeitsraten innerhalb von 91 Tagen unterschieden sich nicht signifikant zwischen biliärer (3,7%) und ethyltoxischer (3,1%) Pankreatitis, jedoch sind beide signifikant geringer als bei der ideopathischen (5,1%) Pankreatitis. (Thomson, Hendry et al. 1987) Dies ist erklärbar durch die Tatsache, dass den Schweregrad erhöhende Komplikationen wie eine Sepsis oder ein SIRS besonders bei hämorrhagisch/nekrotisierenden Formen der akuten Pankreatitis und weniger bei ödematösen Formen auftreten.

Ebenso ist die Sterblichkeitsrate mit 3,2% bei wiederkehrender akuter Pankreatitis niedriger als beim ersten Auftritt mit 10,7%. (Eland, Sturkenboom et al. 2000)

2.2 Technisch-/instrumenteller Hintergrund

2.2.1 Abdomensonographie

2.2.1.1 Grundlagen

Historisch ist die Entwicklung der Abdominalsonographie recht jung. Die neuere Geschichte beginnt mit den Real-time-Geräten. Das erste Echtzeitgerät, der sogenannte "schnelle B-Scan" wurde 1956 in den Siemenswerken in Erlangen vorgestellt. Konzipiert war dieses Gerät für das Mammakarzinomscreening. Sehr schnell jedoch wurde es von Internisten und Radiologen entdeckt und zur Abdomensonographie genutzt. Die weitere Entwicklung und Verbreitung verlief eher langsam. Ein Zitat aus dem Jahr 1974 lautet: "Mit dem momentanen Stand der Technik ist Ultraschall mehr eine Kunst als eine Wissenschaft". Mit dem ersten serienreifen Sektorscanner („Combison 100, aus dem Jahr 1977) änderte sich die Situation für die Sonographiker schlagartig. Ab Anfang der 1980er Jahre kam dann mit den Geräten der nächsten Generation der gewaltige Durchbruch. Die Sonographie fand in vielen Fachbereichen Einzug und ist heute aus der klinischen Routine nicht mehr wegzudenken. (Strunk H 2016) Die physikalische Grundlage der Sonographie ist das Impuls-Echoverfahren. Hierbei werden an unterschiedlichen Grenzflächen die

Echos mit differenten Rücksendungsenergien reflektiert und mit verschiedenen Helligkeiten auf einem Bildschirm dargestellt. Dies ermöglicht der sog. „Piezoeffekt“. Bestimmte Keramiken oder Kristalle erzeugen durch Ihre Verformung beim Anlegen einer Wechsellspannung Schallwellen. Nachdem diese ins Gewebe ausgesandt und reflektiert wurden, arbeitet der Sender gleichzeitig als Empfänger und wandelt die reflektierten Schalldruckwellen in elektrische Energie um und verarbeitet sie zu einem Bild. (Lembcke B 1992) Für Routine Untersuchungen des Abdomens sind insbesondere Konvexschallköpfe mit einer Frequenz von 3 bis 7 MHz (Megahertz) geeignet. (Lembcke B 1992) Die moderne Sonographie bewirkt mit Hilfe des sogenannten „Tissue harmonic imaging“ (THI) eine stärkere Auflösung des Kontrastes und der räumlichen Darstellung. Sie ist ein Nebenprodukt des kontrastmittelverstärkten Ultraschalls „CEUS“ (contrast enhanced ultrasound). (Thomas and Rubin 1998) Bei diesem Verfahren wird ein stark echogenes Kontrastmittel zur Differenzierung unterschiedlicher Durchblutungseigenschaften verschiedener Gewebe genutzt. (Sporea, Badea et al. 2012) Dies kann auch zur Unterscheidung verschiedener Formen der akuten biliären Pankreatitis (ödematös versus hämorrhagisch/nekrotisch) genutzt werden.

2.2.1.2 diagnostischer Stellenwert der Abdomensonographie bei biliärer Pankreatitis

Innerhalb aller verfügbaren bildgebenden Verfahren sollte die Sonographie als nicht strahlenbelastendes, ubiquitär verfügbares, nicht invasives und kostengünstiges Verfahren an erster Stelle stehen. (A 2002)

In Bezug auf die Beurteilung der Gallenwege ist sie bei typischer Anamnese in der Lage, zwischen benigner und maligner Obstruktionsursache zu unterscheiden. (A 2002) Die Sensitivität besonders bei der Verdachtsdiagnose Choledocholithiasis ist sehr hoch. Hoffman et. al zeigten, dass verglichen mit der folgenden ERCP und Operationsbefunden, die Übereinstimmung bei bis zu 97,8% liegt. (Hoffmann, Trebing et al. 1998) Besonders kleine Konkrementen von < 5mm Größe gelten als Auslöser akuter Pankreatitiden. Sie wurden bereits als separater Risikofaktor einer biliären Pankreatitis detektiert. (Venneman,

Renooij et al. 2005) Die Detektionsrate in der Abdominalsonographie beträgt hier untersucherabhängig 10- 40 %. (Venneman, Buskens et al. 2005)

Das CT oder MRT ist bei der Diagnostik der Choledocholithiasis primär nicht weiterführend. (Wermke W. 1987, Schunk and Adamek 2001) Die sonographische Diagnostik der Choledocholithiasis ist abhängig von der Größe des Konkrements, der Weite des Gallengangs und der Erfahrung des Untersuchers. Besonders in unklaren Akutsituationen kann die Sonographie wichtige klinische Befunde, wie eine Cholestase oder einen Konkrementnachweis liefern.

Häufig sind sonomorphologische Kriterien bei akut eingetretener mechanischer Cholestase 12-24 Stunden vor der Erhöhung der Serumcholestaseparameter, wie Bilirubin oder alkalischer Phosphatase nachweisbar. (A 2002) Beim Vorliegen einer Pankreatitis kann die sonographische Diagnostik, über die Darstellung erweiterter Gallengänge die biliäre Genese der Pankreatitis bestärken und so das therapeutische Procedere entscheidend beeinflussen. (A 2002)

2.2.2 Endosonographie

2.2.2.1 Grundlagen

Die erste Publikation einer Endosonographie stammt aus dem Jahr 1956. Beginnend mit einer transrektalen Prostatauntersuchung entwickelte sich über die erste transösophageale Echokardiographie im Jahr 1976 mit Beginn der 1980er Jahre ein Gastroskop mit integriertem Ultraschallkopf zur Diagnostik gastraler und paragastraler Läsionen. (Wild and Reid 1956, Lutz and Rosch 1976, Hisanaga, Hisanaga et al. 1979)

Mittlerweile ist die Endosonographie ein weitverbreitetes und wichtiges diagnostisches Instrument in der Gastroenterologie. (Jenssen, Alvarez-Sanchez et al. 2012)

2.2.2.2 diagnostischer Stellenwert der Endosonographie biliärer Pankreatitis

Heutzutage ist die Endosonographie (EUS) ein sehr wichtiges Diagnostikum zur Evaluation einer ERCP bei Pankreatitis. (Norton and Alderson 2000) Sie besitzt die höchste Sensitivität in der Detektion einer Choledocholithiasis. (Chak, Hawes et al. 1999) Diese liegt bei 95 bis 100%. (Liu, Lo et al. 2001) Gleichzeitig ist sie risikoärmer als eine

ERCP. Laut aktuelle Leitlinien sollte bei zweifelhaftem Befund bezüglich einer biliären Pankreatitis eine Endosonographie noch vor einer etwaigen MRCP erfolgen. (Sauerbruch 2012)

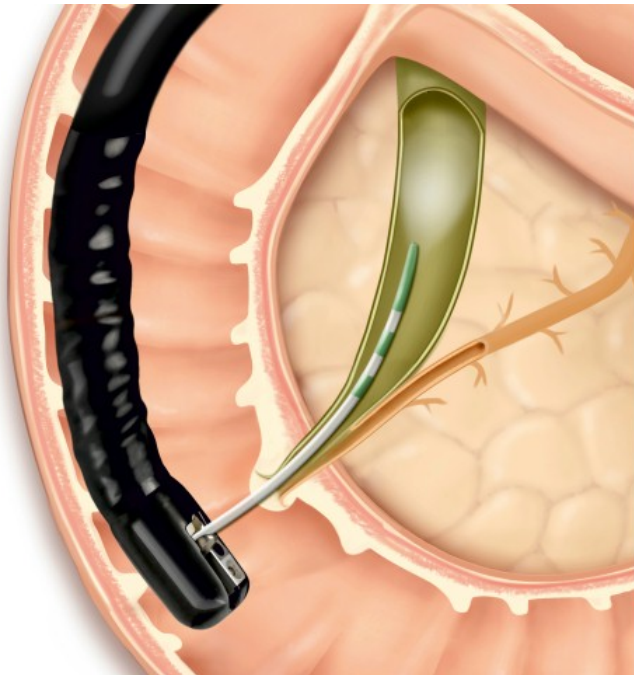
Gerade für kleine Konkreme von <5mm Größe ist die Endosonographie jeder anderen Diagnostik, insbesondere MRCP und CT überlegen. Insbesondere diese kleinen Konkreme induzieren eine akute biliäre Pankreatitis. (Liu, Lo et al. 2001, Moon, Cho et al. 2005) Somit kann die EUS zur Erhärtung der Indikation einer ERCP beitragen.

2.2.3 ERCP (endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie)

2.2.3.1 Grundlagen / Indikation / Komplikation

Die Endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) ist eine kombinierte endoskopische und radiologische Untersuchung mit dem Ziel der Bildgebung des hepatobiliären Systems und der Pankreasgänge. Bei der ERCP wird zunächst über ein flexibles Endoskop nach Passage des Ösophagus, des Magens und des Duodenums die Papilla Vateri eingestellt und kanüliert. So entsteht ein minimalinvasiver Zugang zum biliären und pankreatischen System. Nach Kontrastmittelgabe ermöglicht dies nun die radiologische Darstellung des hepatobiliären Gangsystems und des Pankreasganges. Es ist möglich gutartige Verengungen aber auch Konkreme zu erkennen und diese einer spezifischen Therapie im Sinne der Steinextraktion bzw. dem Einlegen von Stents zur Gewährleistung der Galle- und Pankreassaftdrainage zu gewährleisten.

Jedoch ist eine sichere Beurteilung der Dignität einer Engstelle mittels ERCP nicht sicher klärbar.



Figur 3: Schematische Darstellung der Kanülierung des DHC (Quelle Olympus)

Die Indikationsbreite für eine ERCP hat sich seit der Einführung enorm ausgeweitet. Wichtigste Indikationen sind in Bezug auf das Pankreas der Verdacht auf akute biliäre Pankreatitis, chronische oder chronisch rezidivierende Pankreatitis und sehr selten traumatische oder postoperative Pankreasläsionen und Z.n. Pankreasoperation mit persistierende Beschwerden. (Oelckers and Wurbs 1992, Venu, Brown et al. 2002) Weitere Indikationen betreffen Pathologien der Gallenwege und die Manometrie des Sphinkter Oddi. (Kozarek 2001)

Die Indikationsstellung muss streng erfolgen, da es sich um eine invasive und mit Komplikationsrisiken behaftete Untersuchung handelt.

Bakterielle Infektion gelten als häufigstes Risiko bei der ERCP. Besonders bei Obstruktionen des Gangsystems benigner oder maligner Genese und Interventionen wie Papillotomie oder Protheseneinlagen kann es zur Keiminvasion mit der Gefahr von Infektionen kommen. (Amelsberg and Folsch 1997) Weitere Risiken sind die post ERCP Pankreatitis, Blutungen, Perforationen und Paravasate. Die in der Literatur beschriebene Blutungsrate liegt bei bis zu 5,5%. und wird in den meisten Studien als zweithäufigste

Komplikation erwähnt. (Bruins Slot, Schoeman et al. 1996, Schofl 2001, Freeman 2002) Zu einer Perforation kommt es in bis 1% aller Fälle. (Ponchon and Pilleul 2002) Generell variiert die Inzidenz von Komplikationen laut Studienlagen bei bis zu 10%. Bis zu 2,2% muss sogar mit tödlichem Ausgang gerechnet werden (Cotton, Lehman et al. 1991) (Loperfido, Angelini et al. 1998)

2.2.3.2 Diagnostische und therapeutische Möglichkeiten der ERCP

Die direkte Darstellung der Gallenwege mittels endoskopisch retrograder Cholangiopankreatikographie liefert die größte diagnostische Aussagefähigkeit bei Patienten mit erweiterten Gallengängen. Es ist möglich mithilfe eines Papillotoms die Papillenöffnung aufzuschneiden. Dieser Vorgang wird als endoskopisch ausgeführte Papillotomie (EPT) bezeichnet.

Die erste endoskopische Papillotomie (EPT) gelang 1973 der Erlanger Schule um Ludwig Demling und seinen Schülern. (Demling, Koch et al. 1974). Hierbei wird die Papille mittels eines Drahtes sondiert und danach aufgeschnitten. Hierdurch können Choledochussteine entfernt, Papillenstenosen erweitert und die Beseitigung von therapiebedürftigen Strikturen durch eine Stenteinlage durchgeführt werden.

Hierbei können Plastik- oder Metallstents in den DHC oder den Ductus pancreaticus eingelegt werden. Dadurch soll eine anhaltende Drainage gewährleistet werden. Zur Steinextraktion aus den Gallenwegen stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Durch einen Ballon, welcher proximal des Konkrements im Gallengang mit Luft gefüllt wird, können Steine aus dem Gang entfernt und in das Duodenum luxiert werden. Ein weiteres Instrument der Therapie des Steinleidens der ERCP ist der Dormiakorb. Dies ist ein mehrseiliges Drahtgeflecht, mit dessen Hilfe Konkremente eingefangen und geborgen werden können. Größere Konkremente (über 1,5 - 2 cm Größe) sollten vor Entfernung zerkleinert werden. Dies kann entweder durch mechanische Lithotripsie unter Zunahme eines zugfesten Metallkörbchens, oder durch extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) durchgeführt werden. (A. Freytag 2003)

2.2.3.3 aktuelle Leitlinien bezüglich der Indikation einer ERCP bei akuter biliärer Pankreatitis

Aktuell empfiehlt die AWMF in Ihrer S3 Leitlinie im Falle einer biliären Pankreatitis mit Cholestase und / oder Zeichen einer Cholangitis eine ERC mit Papillotomie so rasch wie möglich, vornehmlich innerhalb 24 Stunden. (e.V. 06.03.2016 20:05) Für unkomplizierte biliäre Pankreatitiden wird aktuell noch keine umgehende endoskopische Intervention empfohlen. (Acosta, Katkhouda et al. 2006), (Hammarstrom, Andersson et al. 1999) Dennoch wird eine Sanierung einer eventuellen Choledocholithiasis zur Vermeidung eines Rezidives bei biliärer Pankreatitis immer angeraten. (Banks, Freeman et al. 2006)

Nach überstandener biliärer Pankreatitis wird eine Cholezystektomie im selben Krankenhausaufenthalt für milde Pankreatitiden oder nach einem Zeitraum von mindestens 6 Wochen empfohlen. (Working Group 2013)

Eine Metaanalyse von Genen et al zeigte auf, dass 12 verschiedene nationale Leitlinien (darunter USA, Japan, China, Großbritannien und Italien) aktuell eine Notfall ERC mit ggfs. EPT im Falle einer schweren biliären Pankreatitis mit Cholangitis oder Zeichen einer biliären Obstruktion empfehlen. (van Geenen, van Santvoort et al. 2013) Für alle anderen Konstellationen gibt es aktuell keine Empfehlung, da fundierte Studien zum Beweis der verbesserten Morbidität bzw. Mortalität fehlen. Wie bereits erwähnt wird die Schwere der Pankreatitis mit den gebräuchlichsten Scores (RANSON oder APACHE II) ermittelt. Nachteil dieser beiden Bewertungen, ist jedoch die Tatsache, dass eine vollständige Bewertung, aufgrund Ihrer einzelnen Variablen 48 Stunden benötigt. (Hazem 2009) Dies erschwert die Entscheidung einer Indikation einer ERCP binnen kurzer Zeit.

Laut aktueller deutscher Leitlinie sollte eine ERC mit Papillotomie jedoch so schnell wie möglich erfolgen. Somit ist es wichtig im Rahmen neuer Studien Entscheidungshilfen für den klinischen Alltag zu finden, die den frühzeitigen Einsatz einer therapeutischen ERCP rechtfertigen und damit den Verlauf und die Prognose der Patienten mit biliärer Pankreatitis positiv beeinflussen.

3. Ziele der Arbeit

Folgende Fragen sollen im Rahmen der Dissertation bearbeitet werden.

Gibt eine Zunahme der Patientenzahlen mit akut biliärer Pankreatitis?

Gibts es Risikofaktoren bezüglich des Alters und des Geschlechts zur Ausbildung einer akuten biliären Pankreatitis?

Gibt es Laborparameter welche die Indikation einer ERCP bei Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis erhärten?

Unterscheiden sich diese Laborparameter in Bezug auf ihre Sensitivität zur Detektion einer biliären Pankreatitis?

Welche Aussagekraft besitzen Befunde einer Abdominalsonographie in der Detektion von Konkrementen im DHC im Vergleich zu den Befunden der ERCP?

Gibt es Zusammenhänge zu makroskopischen Papillenbefunden im Rahmen der ERCP und prätherapeutischen Sonographiebefunden?

Spielt die Endosonographie eine Rolle im Klinischen Alltag zur Evaluation der Diagnose einer biliären Pankreatitis?

4. Material und Methoden

4.1 Studiendesign

4.1.1 Studiendesign und Studiendurchführung

Einschlusskriterium war eine durchgeführte ERCP im definierten Zeitraum mit der Diagnose biliäre Pankreatitis.

Es wurden retrospektiv alle Patienten analysiert, welche die Verdachtsdiagnose einer akuten biliären Pankreatitis erhalten hatten und eine notfallmäßige ERCP erfolgte.

Die Diagnose der akut biliären Pankreatitis wurde durch den behandelnden Arzt oder den durchführenden Endoskopiker gestellt.

Der Zeitraum erstreckte sich vom 28.03.2007 bis zum 31.12.2014.

Es wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche eine ERCP von Mitarbeitern der Medizinischen Klinik 3 des SRH (Stiftung Rehabilitation Heidelberg) Gera Waldklinikums erhalten hatten.

Die ERCP erfolgte mit den Geräten TJF 140 R, TJF 160 VR und TJF Q 180 V der Firma Olympus, sowie dem Röntgengerät Artis Zee der Firma Siemens.

Die Patientenakten lagen teils in Papierform aus dem Zentralarchiv vor. Zum anderen wurden die Daten über das elektronische Archiv des SRH Waldklinikums Gera über den Anbieter AGFA akquiriert oder direkt über das Krankendokumentationsprogramm ORBIS System abgerufen.

Es wurde für jeden Kasus eine individuelle Plausibilitätskontrolle durchgeführt und bewertet ob laut Definition der APA Working Group (Working Group 2013) eine biliäre Pankreatitis bei dem Patienten vorlag. War dies der Fall wurde der Patient mit in die auszuwertende Kohorte aufgenommen.

Sprachen generelle oder individuelle Gründe gegen eine akute biliäre Pankreatitis, wurde der Fall nicht berücksichtigt und der jeweilige Ausschlussgrund dokumentiert. Ausschlusskriterien waren andere Genesen der Pankreatitis.

4.2.1 Erstellung, Erfassung und Definition der Untersuchungsvariablen

Anhand von vergleichbaren Studien nach einer Literaturrecherche mittels Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) wurden die Untersuchungsvariablen erstellt. Diese dienen der Charakterisierung der Akuität der Erkrankung, deren Verlauf und der statt gehabten Diagnostik und Therapie.

Sie wurden anhand ihrer Ausprägung in ordinale oder nominale Kategorien eingeteilt und ggfs. etwaige Ausprägungen eindeutig definiert.

Im Folgenden sind alle Variablen die untersucht wurden aufgeführt.

Alter

Das Alter der Patienten bezieht sich auf das Alter zum Zeitpunkt der ERCP. Es wurde anhand der Patientenakten die Lebensdauer bis zum Tag der ERCP errechnet.

Geschlecht

Das Geschlecht wurde anhand der Krankenakten ermittelt. Es wurden die möglichen Kategorien männlich und weiblich erstellt und in diese eingliedert. Konnte kein Geschlecht ermittelt werden, wurde es als unbekannt deklariert.

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Dauer der stationären Behandlung wurde anhand der Entlassbriefe der Patienten ermittelt. Dieser lag in 100 % der Fälle vor. Der Tag der Aufnahme, sowie der Tag der Entlassung wurden bei der Zeitdauer berücksichtigt. Die Dauer wurde in ganzen Tag angegeben.

Zeitintervall bis ERCP

Die Dauer des Zeitintervalls bis zum Beginn der ERCP wurde ermittelt als Zeitspanne aus dem schriftlich dokumentiertem Erstkontakt auf dem Rettungsstellenprotokoll und dem Beginn der ERCP. Der Beginn der ERCP wurde mit der Anlage der Sauerstoffsonde bestimmt. Dieser ist in 100% der Fälle dokumentiert. Die Angabe erfolgte in vollen Stunden und wurde ab der ersten Minute der nächsten Stunde aufgerundet.

Hauptsymptom

Innerhalb dieser Variable wurde das Hauptsymptom ermittelt, welches zur Einweisung geführt hat. Dies war dokumentiert auf dem Verlegungsbrief, dem Rettungsstellenprotokoll, dem Rettungsdienstprotokoll oder dem Aufnahmebogen der Station. Hier wurde unterschieden in die Symptome Bauchschmerzen, Übelkeit / Erbrechen und Ikterus. Eine Mehrfachnennung war nicht möglich. Bei Mehrfachnennung in der Krankengeschichte wurde das erstgenannte Symptom dokumentiert.

Dauer der Symptome

Die Dauer der Symptome wurde ermittelt aus dem dokumentierten Beginn der Beschwerden und dem dokumentierten Erstkontakt auf dem Rettungsstellenprotokoll. Da eine exakte Uhrzeit der Beginn der Symptome nicht zu erfassen war, wurde eine Einteilung in Intervalle gewählt.

Als mögliche Intervalle wurden gewählt: kleiner 12h; 12-24 Stunden; 24-48 Stunden und mehr als 48 Stunden.

Fieber

Die Höhe der Körpertemperatur wurde herangezogen um eine eventuelle Fiebersituation zu bestimmen. Als Fieber wurde eine Temperatur von größer gleich 38 Grad Celsius definiert. Auskunft über die Temperatur bei Aufnahme gaben das Rettungsstellenprotokoll, das Rettungsdienstprotokoll (z. B. Rettungswagen) oder die Aufnahmebögen der Station.

Z.n. Cholecystektomie vs. Gallenblase vorhanden

Es wurde untersucht, ob vor dem Ereignis der Pankreatitis im Laufe des Lebens eine Cholezystektomie (CCE) durchgeführt wurde. Patienten mit einer akuten Pankreatitis im Intervall von 28 Tagen nach Operation wurden als Komplikation der Operation bewertet und nicht in die Patientenpopulation aufgenommen. Die Diagnose einer CCE wurde anhand der Abdomen-sonographie, der ERCP, des CT, der Endosonographie oder als bekannte Diagnose im Verlegungsbrief ermittelt.

Laborchemische Variablen

Als laborchemische Kriterien wurden die Laborparameter Gesamtbilirubin, Lipase, C-reaktives Protein (CrP), ALAT(Alanin-Aminotransferase) und die Leukozytenzahl analysiert. Es wurden hier die Höhen der ersten Blutabnahmen des stationären Aufenthaltes gewählt und in die SPSS Datenbank eingepflegt. Die Eingabe erfolgte als absoluter Wert mit zwei Kommastellen.

Als Normwerte für die Auswertungen gelten die SI Einheiten für Bilirubin gesamt: $< 17,0 \mu\text{mol/l}$, für ALAT $< 0,60 \mu\text{mol/l}$ s, für Lipase $< 1,00 \mu\text{mol/l}$ s, CRP $< 5,00 \text{ mg/l}$ und die Leukozytenzahl $< 9,80 \text{ Gpt/l}$.

Outcome

Der klinische Zustand des Patienten zum Zeitpunkt der Entlassung nach dem stationären Aufenthalt wurde in verschiedene Qualitäten aufgeteilt. Die Qualität wurde anhand von klinischen und paraklinischen Aspekten bzw. durch die Epikrise des Entlassbriefes eingeteilt. Die möglichen Qualitäten wurden definiert als: - Restitutio ad integrum (folgenloser Ausheilung)- , - Operation - und - Tod -. Als Operation wurden sämtliche chirurgische Eingriffe im Zusammenhang mit der Pankreatitis während des stationären Aufenthaltes eingeordnet. Alle untersuchten Fälle konnten einer der drei Qualitäten eindeutig zugeordnet werden.

sonographische Kriterien

Es wurde untersucht, ob vor Durchführung der ERCP eine Abdomensonographie erfolgte. Dies wurde mit ja oder nein erfasst. Wurde keine Abdomensonographie in der Krankengeschichte erfasst, wurde dies als nein definiert.

Wurde eine Abdomensonographie durchgeführt, wurden die Befunde und Diagnosen nach Pathologien gefiltert. Bei Vorliegen einer Pathologien wurde dies mit -ja- und bei fehlen dieser mit -nein- bewertet.

Cholezystolithiasis wurde bei den Formulierungen „Konkremente in der Gallenblase, V.a. Konkremente in der Gallenblase, Sludge in der Gallenblase, Va. Sludge in der Gallenblase, Steine in der Gallenblase, V.a Steine in der Gallenblase“ mit -ja- bewertet.

Choledocholithiasis wurde bei den Formulierungen „Konkremente im DHC, V.a. Konkreme DHC, Sludge im DHC, Va. Sludge im DHC, Steine im DHC, V.a Steine im DHC“ mit -ja- bewertet.

Cholestase wurde bei den Formulierungen „intra- und/oder extrahepatische Cholestase, V.a. intra- und/oder extrahepatische Cholestase, erweiterte Gallengänge, V.a. erweiterte Gallengänge, erweiterter DHC, V.a. erweiterten DHC“ mit -ja- bewertet.

Endosonographie

Es wurde untersucht, ob vor Durchführung der ERCP eine Endosonographie durchgeführt wurde. Dies wurde mit -ja- im positiven und -nein- im negativen Fall bewertet.

Im Falle einer durchgeführten Endosonographie wurden 2 mögliche Unterkategorien erfasst. Diese gaben Auskunft über die Befunde der Endosonographie und wurden in - Normalbefund- bei fehlender Pathologie und in -Choledocholithiasis- bei Vorliegen der Befunden „Konkremente im DHC, V.a. Konkreme DHC, Sludge im DHC, Va. Sludge im DHC, Steine im DHC, V.a Steine im DHC, präpapilläres Konkrement, V.a. präpapilläres Konkrement.“

makroskopische Papillenkriterien:

Um diesen Parameter zu evaluieren wurden die ERCP Befunde analysiert und in verschiedene, zuvor definierte Kategorien eingeteilt. Eine Mehrfachnennung war nicht möglich. Die möglichen Kategorien sind: -äußerlich normale Papille-, -Papille geschwollen-, -Konkrement in der Papille sichtbar-, -makroskopisch Verdacht auf Spontansteinabgang- und

-sonstige Befunde-. Unter der Kategorie -sonstige Befunde- wurden alle Befunde zusammengefasst, welche sich nicht eindeutig einer anderen Kategorie zuordnen ließen. Die expliziten Befunde sind im Ergebnisteil separat aufgeführt.

Befunde der ERCP

Im Rahmen der Fallanalyse wurden die ERCP Befunde und Diagnosen nach verschiedenen Kriterien untersucht. Explizit wurde untersucht, ob im Rahmen der Untersuchung eine endoskopische Papillotomie erfolgte, eine Implantation einer Prothese erfolgte und ob Konkrementen im Rahmen der ERCP (sowohl spontan makroskopisch, nach EPT oder röntgenologisch) gesehen und entfernt wurden. Lag keine dokumentierte Prozedur oder Variable vor, wurde dies als - nein - gewertet.

Krankenhausaufenthalt in Tagen

Es wurde zu jedem Fall die genaue Aufenthaltsdauer errechnet. Grundlage hierfür war der dokumentiert Zeitpunkt des Erstkontaktes und das Datum des Entlassbriefes. Der Aufnahme- und Entlassungstag wurden in die Aufenthaltsdauer inkludiert.

Die Aufenthaltsdauer bezieht sich lediglich auf den Aufenthalt im SRH Waldklinikum Gera. Eventuelle Voraufenthalte in auswärtigen Krankenhäusern wurden nicht berücksichtigt, da aufgrund der teils unvollständigen Epikrisenübermittlung keine eindeutige Aussage über stattgehabte Aufenthalte getroffen werden konnte.

positive Blutkultur

Sämtliche Krankenakten wurden hinsichtlich einer eventuell positiven Blutkultur analysiert. Um dieses Kriterium zu erfüllen um mit -ja- gewertet zu werden, musste es in der Epikrise explizit erwähnt sein, oder ein schriftlicher positiver mikrobiologischer Befund vorliegen.

lokale Komplikationen des Pankreas

Eine Analyse der Krankendaten wurde in Hinblick auf lokale Komplikationen im Bereich des Pankreas durchgeführt. Hierzu dienten als pathologisch eingestufte Befunde der Abdomensonographie, Endosonographie und Abdominalcomputertomographie. Als Pathologische Befunde wurden bewertet: - Nekrose/-n- und -Va. Nekrose/n-, -Exudationen- und -Va.Exudationen- sowie - Abszess/-e- und -V.a. Abszess/-e -.

systemische Komplikationen

Im Rahmen der Analyse der Patienten wurde nach pankreasunabhängigen Komplikationen gesucht. Interpretiert wurden pankreasunspezifische Symptome oder Befunde im Rahmen der Pankreatitis. Hierzu zählten unter anderem Fieber, Sepsis, Anämie, Pleuraerguss oder eine dekompensierte Herzinsuffizienz. Eine explizite Auflistung aller Kasuistiken mit der jeweiligen Komplikation erfolgt tabellarisch im Anhang.

Schweregrad der Pankreatitis

Es wurde eine Bewertung der Schwere der Pankreatitis vorgenommen. Hier wurde unterschieden in die Kategorien -mild-, -moderat- und -schwer. Die Einordnung in die Kategorie erfolgte analog der Atlanta Klassifikation von 2013. Eine schwere biliäre Pankreatitis, wurde bei persistierenden Organfunktionsstörungen diagnostiziert, eine moderate

bei der Existenz von lokalen Komplikationen oder passagerer Organfunktionsstörung. Konnte keine Komplikation oder Organfunktionsstörungen ermittelt werden, wurde eine milde Pankreatitis diagnostiziert.

4.2.2 Evaluation der Kriterien

Folgend wurde die Evaluation der jeweiligen Kriterien durchgeführt. Als Hypothese wurde jeweils ein Zusammenhang der Ausprägung einer Variable mit einem positivem Befund bei der ERCP angenommen. (Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP)

Es wurde somit untersucht, ob die Ausprägung einer Variable mit einer erhöhten Vorraussagbarkeit bezüglich eines Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP und somit der Bestätigung einer biliären Pankreatitis einhergeht.

4.3 Statistische Analyse

4.3.1 SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mittels Computer unter Hilfe des Softwareprogramms SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 22.0 der Firma SPSS inc.. Sämtliche Grafiken und Tabellen des Ergebnisteils wurden mit Hilfe diesen Programms erstellt.

4.3.2 Deskriptive Statistik der Daten

Im Rahmen der deskriptiven Analysen wurden verschiedene Parameter analysiert. Zu diesen gehörten der arithmetische Mittelwert und der Median. Zur Beschreibung der Streuung wurden minimaler und maximaler Wert, Standardabweichung, Varianz und Spannweite verwendet.

4.3.3 Hypothesenbeurteilung und Irrtumswahrscheinlichkeitsbestimmung

Entsprechend der Fragestellung wurde der jeweilig benötigte Test für die Bewertung verwendet. Das Ergebnis dieser Tests zeigt, ob die Hypothese oder die Alternativhypothese angenommen werden kann. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) gibt Auskunft darüber, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine richtige Hypothese fälschlicherweise abgelehnt wird. Innerhalb dieser Dissertation wurde eine Signifikanz als existent definiert, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit (p) weniger als 5% betrug. Dies entspricht einem Wert $p < 0,05$.

Die Verteilung der Variablen wurde abgeschätzt. Die metrischen Variablen wie Alter wurden als normal verteilt beurteilt.

Für normalverteilte metrische Parameter wurde eine Analyse der Varianzen errechnet (univariate Varianzanalyse ANOVA (engl.: analysis of variance)).

Für parameterfreie Variablen wurde der Kruksal-Wallis Test verwendet. Dies ist ein parameterfreier statistischer Test, mit dem anhand einer Varianzanalyse untersucht werden kann, ob sich verschiedene unabhängige Stichproben hinsichtlich einer ordinalskalierten Variable unterscheiden.

Univariate Analysen basierten auf der Trichotomisation des klinischen Outcomes.

Die Assoziation zwischen qualitativen Variablen und dem Klinischen Outcome wurden unter zu Hilfenahme des Pearson Chi-Quadrat Tests analysiert.

Alle signifikanten Parameter wurden innerhalb eines logistischen Regressionsmodells analysiert.

Alle statistischen Tests waren zweiseitig.

Die statistische Überprüfung wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests vorgenommen. Dieser Test dient zur Überprüfung der Unabhängigkeit von Merkmalen innerhalb einer Kreuztabelle. Dieser Test sollte nicht durchgeführt werden, wenn eine der Zellen eine erwartete Häufigkeit unter 5 hat. (Weiß C. 2008)

5. Ergebnisse

5.1 Auswahl und Ausschluss der Patienten

Nach Sichtung aller ERCP Notfälle im Zeitraum 01.01.2007 bis 13.12.2014 wurden 135 Fälle mit der Diagnose „biliäre Pankreatitis“ oder „Verdacht auf biliäre Pankreatitis“ herausgefiltert.

Nach Aquisie der jeweiligen Krankengeschichten erfolgte die individuelle Plausibilitätskontrolle. Hierbei wurden 22 Fälle extrahiert, welche aufgrund verschiedener Kriterien nicht eindeutig als biliäre Pankreatitis klassifiziert werden konnten. Diese sind nachfolgend aufgelistet.

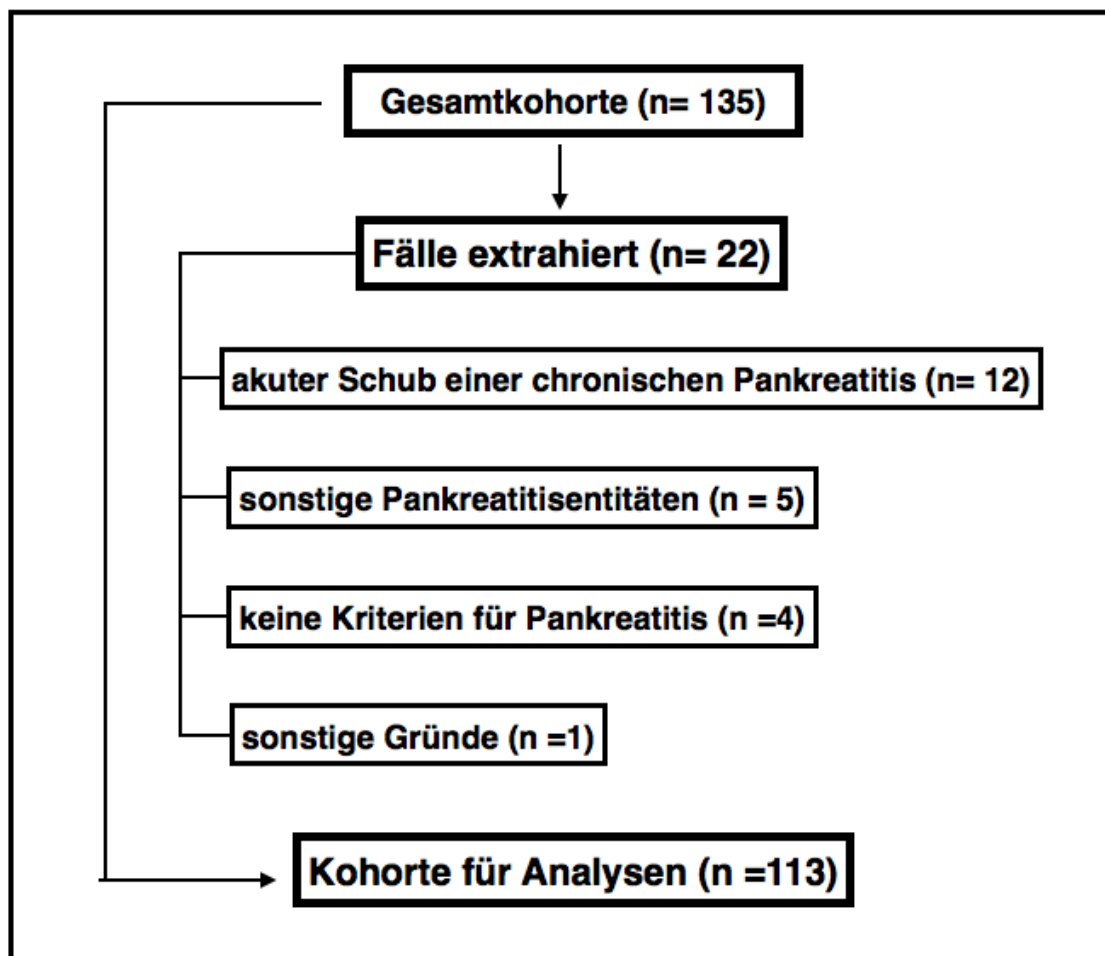
<u>Nummer</u>	<u>Patienteninitialen</u>	<u>Grund der Extraktion</u>
1	AGe	chronische Pankreatitis mit Zn. Stenting, aktuell Stenoklusion mit Sepsis, Nierenversagen und Abszessbildung
2	AGo	akuter Schub einer chonischen Pankreatitis, C2 und Nikotinabusus
3	AW	metastasiertes Pankreaskopfkarzinom, chronische Pankreatitis
4	AN	versiegelter Fall, Datenschutz bei Firmenmitarbeitern
5	DH	Bauchaortenaneuysma mit Exitus letalis trotz OP
6	DT	nekrotisierende postoperative Pankreatitis

(Zn. CCE)

7	EB	postoperative biliäre Pankreatitis (Zn. CCE)
8	FW	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis
9	HD	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis mit, Prothesenocclusion
10	HB	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis mit Stenose des DHC
11	H-JS	chronische Pankreatitis mit entzündlichem Pankreaskopftumor
12	JE	cholangiogene Sepsis bei Papillenadenom
13	JW	Prothesenocclusion bei chronischer Pankreatitis
14	KR	ethyltoxische Pankreatitis ohne Konkreme in der ERCP
15	MG	nur Cholezystitis ohne Zeichen einer Pankreatitis
16	MS	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis bei Prothesenocclusion
17	RS	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis
18	TH	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis
19	TS	eitrige Cholangitis bei chronischer Pankreatitis
20	WS	akuter Schub einer chronischen Pankreatitis mit Pankreastumor
21	KL	keine Pankreatitis im Entlassbrief, Sonographisch kein Korrelat für Pankreatitis nur ERCP Va. BP

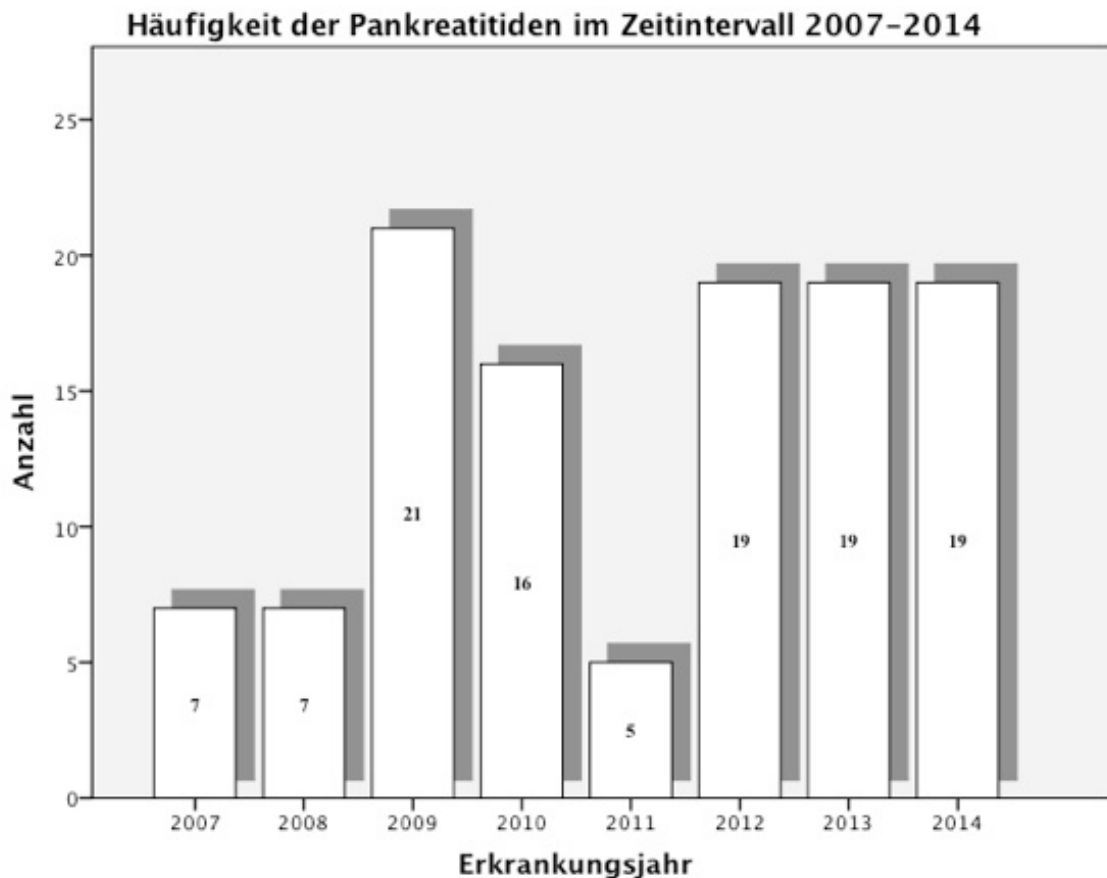
keine Pankreatitis als Diagnose im Entlassbrief,
Sonographisch kein Korrelat für Pankreatitis nur
ERCP Va. BP

Somit ergibt sich eine Fallzahl von 113 Patienten, welche zur weiteren Analyse verwendet werden



5.2 Jahr der ERCP

Die Häufigkeiten der biliären Pankreatitiden variieren über die erfassten Jahre teils erheblich. In den Jahren 2007 und 2008 wurden jeweils 7 Fälle (je 6,2%) in die Population eingeschlossen. 2009 wurden mit 21 (18,6%), 2010 mit 16 (14,2%) deutlich mehr Fälle registriert, als 2011 mit 5 (4,4%). 2012, 2013 und 2014 konnten jeweils 19 (16,8%) eingeschlossen werden. Die folgende Illustration zeigt die Verteilung der Kasuistiken auf die jeweiligen Jahre.



5.3 Patientencharakteristika

5.3.1 Geschlecht

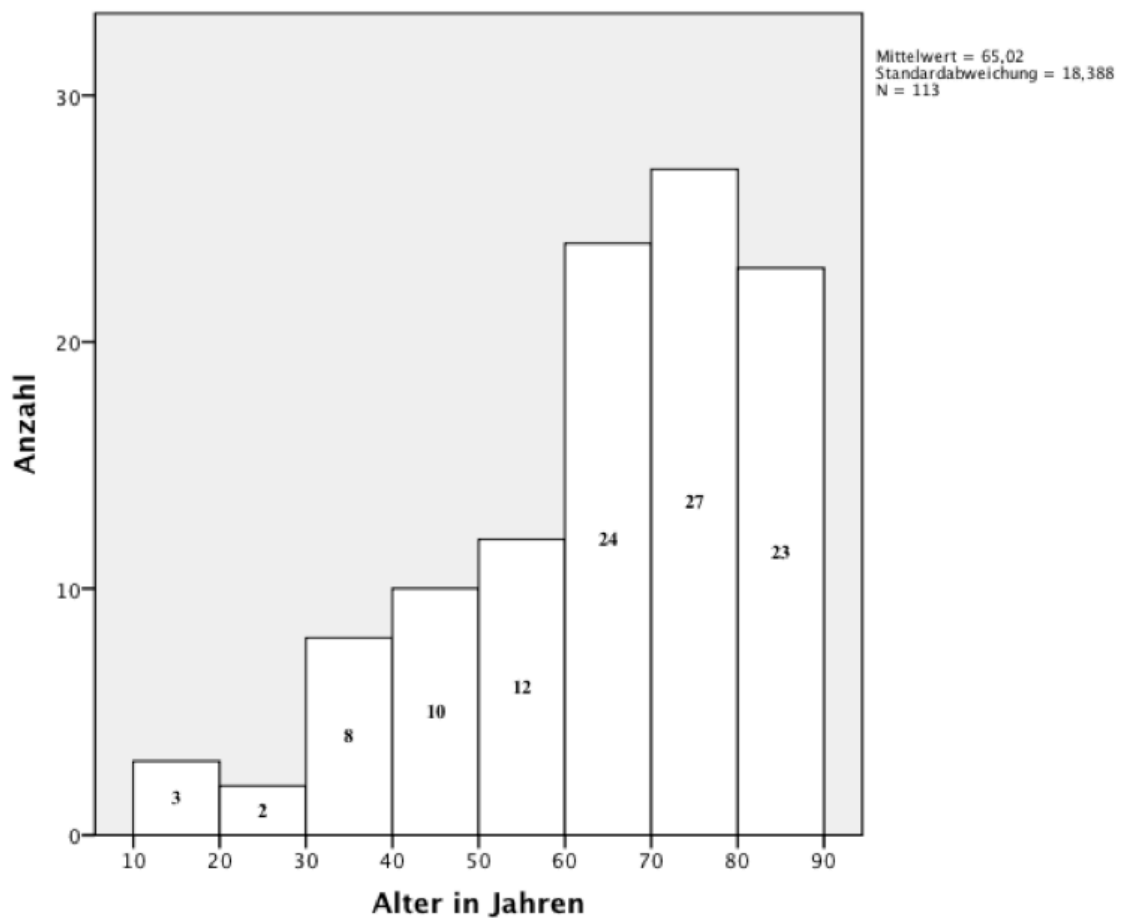
Die untersuchte Patientenkohorte setzen sich aus 69 (61,1%) weiblichen und 44 (38,9%) männlichen Patienten zusammen.

5.3.2 Alter

Das Alter war in allen Fällen anhand der Krankenakten dokumentiert. Der Mittelwert betrug 65,02 (Median 69) Jahre bei einem Minimum von 18 und einem Maximum von 91 Jahren. Die jeweiligen Perzentilen verteilten sich folgendermaßen:

Perzentile	10	34,00	60	73,00
	20	48,80	70	77,00
	25	53,50	75	79,00
	30	59,00	80	83,00
	40	63,00	90	85,60
	50	69,00		

Hieraus ist ersichtlich, dass die biliäre Pankreatitis Menschen jeden Alters betreffen kann. 13 Patienten (11,5%) waren zum Ereigniszeitpunkt jünger als 40 Jahre, aber auch Menschen im Senium können betroffen sein. (27 Patienten (23,9%) waren zum Zeitpunkt des Ereignisses 80 Jahre oder älter)



5.4 klinische Kriterien zur Indikationsprüfung einer ERCP

5.4.1 Fieber

Fieber lag bei 11 Patienten (9,7%) zum Zeitpunkt der Aufnahme vor. In 99 Fällen (87,6%) war eine Körpertemperatur unterhalb 38 °C dokumentiert. In 3 Fällen (2,7%) konnte keine verlässliche Aussage aus den Unterlagen eruiert werden.

5.4.2 Hauptsymptom bei Aufnahme

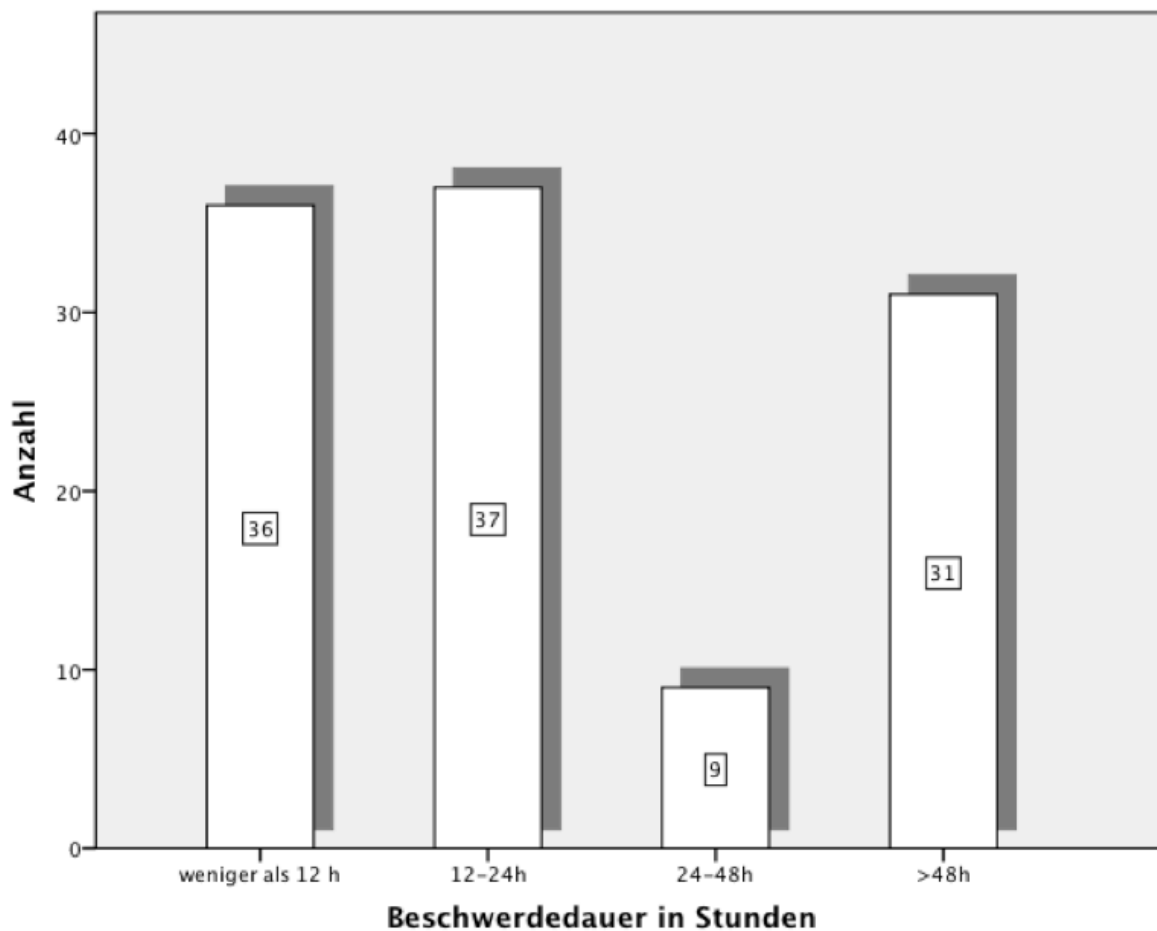
Das aus der Krankenakte eruierte Hauptsymptom war in 108 Fällen (95,6%) der Bauchschmerz. In 2 Fällen (1,8%) wurden Übelkeit und Erbrechen angegeben und in 3 Fällen (2,7%) imponierte ein Ikterus.

5.4.3 Beschwerdedauer vor Aufnahme

Die Beschwerdedauer verteilte sich auf die vier möglichen Zeitintervalle wie folgt: In 36 Fällen (31,9%) war eine Beschwerdedauerintervall von weniger als 12 Stunden dokumentiert. In 37 Fällen (32,7%) litten die Patienten zwölf bis 24 Stunden unter den Beschwerden. In 9 Fällen (8,0%) traten die Beschwerden im Zeitraum von 24 bis 48 Stunden vor Erstkontakt im Krankenhaus auf und in 31 Fällen (27,4%) waren die Beschwerden bereits länger als 48 Stunden existent. Somit befanden sich 64,7% aller Fälle (75) innerhalb von 24 Stunden in stationärer Behandlung.

5.4.4 Z.n. Cholecystektomie vs. Gallenblase vorhanden

Eine Cholezystektomie wurde in 17 Fällen (15,0%) im Laufe der bisherigen Krankheitsgeschichte durchgeführt. Somit war in 96 Fällen (85,0%) die Gallenblase zum Zeitpunkt der akuten biliären Pankreatitis noch vorhanden.

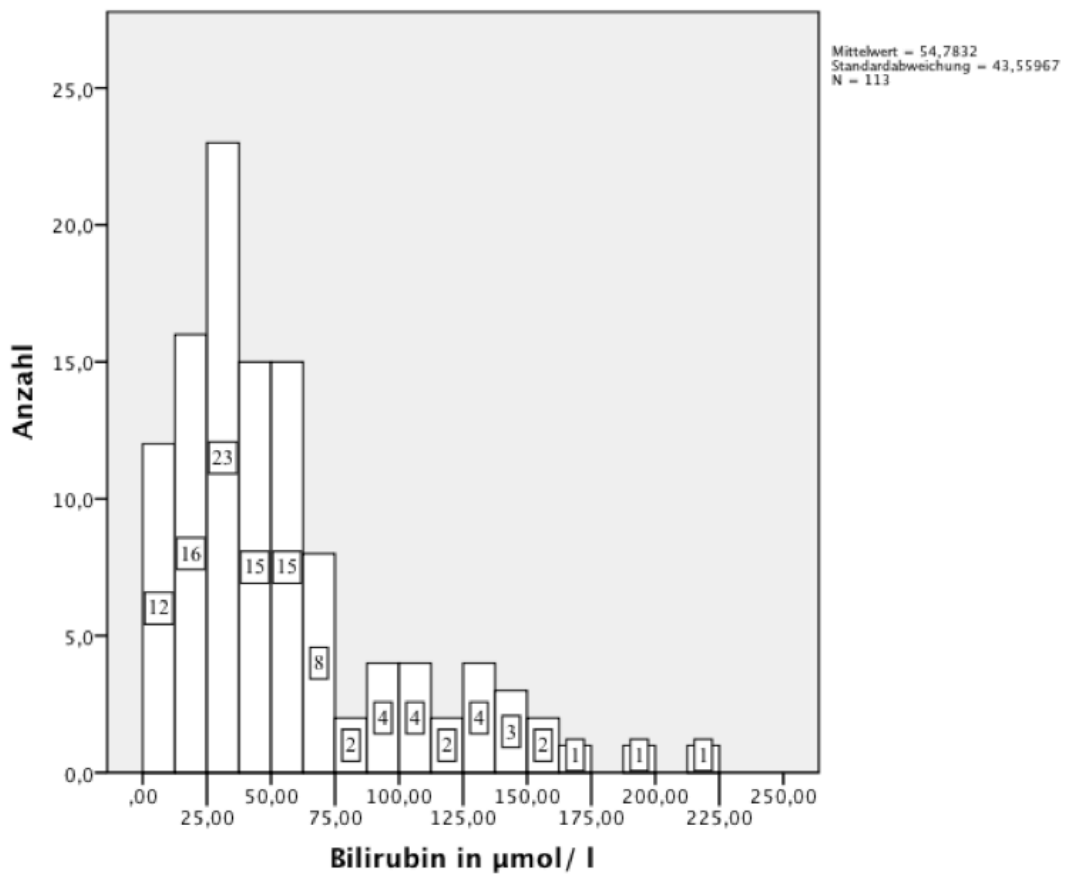


5.5 laborchemische Kriterien zur Verifizierung einer ERCP

5.5.1 Bilirubin

Die Analyse der Bilirubinwerte ergab in 112 Fällen (99,1%) eine verwertbare Angabe. Bei einer Kasuistik (0,9%) erfolgte die Einweisung durch den Hausarzt mit ambulant analysiertem Labor. Dieses enthielt jedoch keinen Billirubin Wert. Eine vollständige Laborkontrolle erfolgte erst nach ERCP. Diese Werte wurden nicht verwendet.

Somit ergab sich für die 112 Fälle folgendes Laborcharakteristikum:



Statistische Größe	Wert
Anzahl	112
Mittelwert	55,27
Standardfehler des Mittelwerts	4,10
Median	43,45
Standardabweichung	43,44
Bereich	208,50
Minimum	7,50
Maximum	216,00

Es hatte eine Anzahl von 15 Fällen (12,5%) einen Wert unterhalb der oberen Normgröße.

Konsekutiv zeigten 98 Patienten (87,5%) erhöhte Bilirubinwerte im Eingangslabor.

5.5.2 Lipase

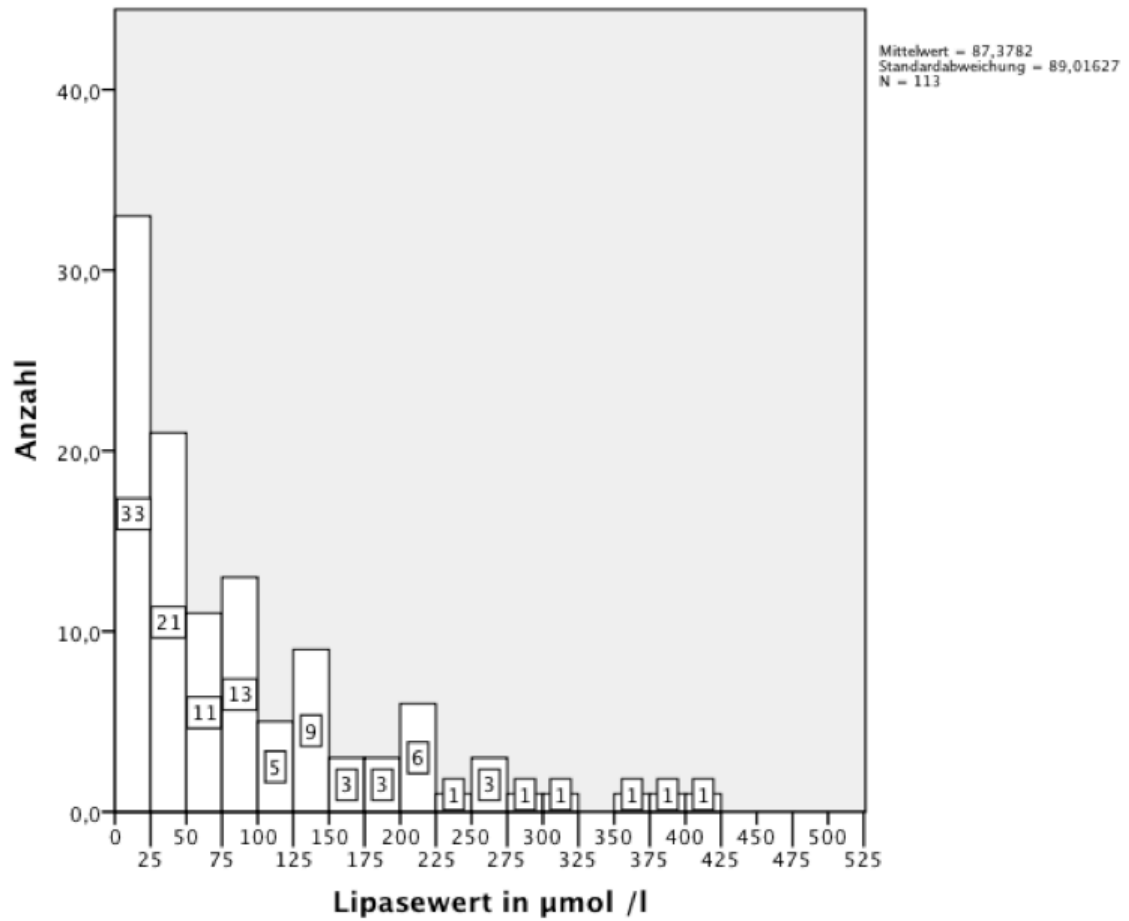
Alle eingeschlossenen Fälle hatten einen zu verwertenden Lipasewert im Eingangslabor.

Folgend sind die statistischen Kenngrößen aufgelistet.

Statistische Größe	Wert			
Anzahl	113			
Mittelwert	87,37			
Median	51,20			
Modalwert	13,40			
Standardabweichung	89,01			
Minimum	0,52			
Maximum	419,00			
Perzentilen	10	10,86	50	51,20
	20	15,68	60	82,79
	25	22,30	70	109,84
	30	25,25	75	129,70
	40	38,17	80	140,56
			90	218,60

In 112 Fällen (99,1%) lag ein erhöhter Lipasewert vor. In einem Fall (0,9%) zeigte sich im Eingangslabor ein normwertiger Lipasewert von 0,52. Dieser war in der Kontrolle 12 Stunden später auf 15,48 angestiegen. Sonographisch konnte jedoch bereits initial eine Pankreatitis verifiziert werden.

Markant ist, dass 103 Patienten (91,1%) einen mindestens 10fach erhöhten Lipasewert aufwiesen. In 35 Fällen (31%) lag sogar ein über 100 fach erhöhter Lipasewert vor.



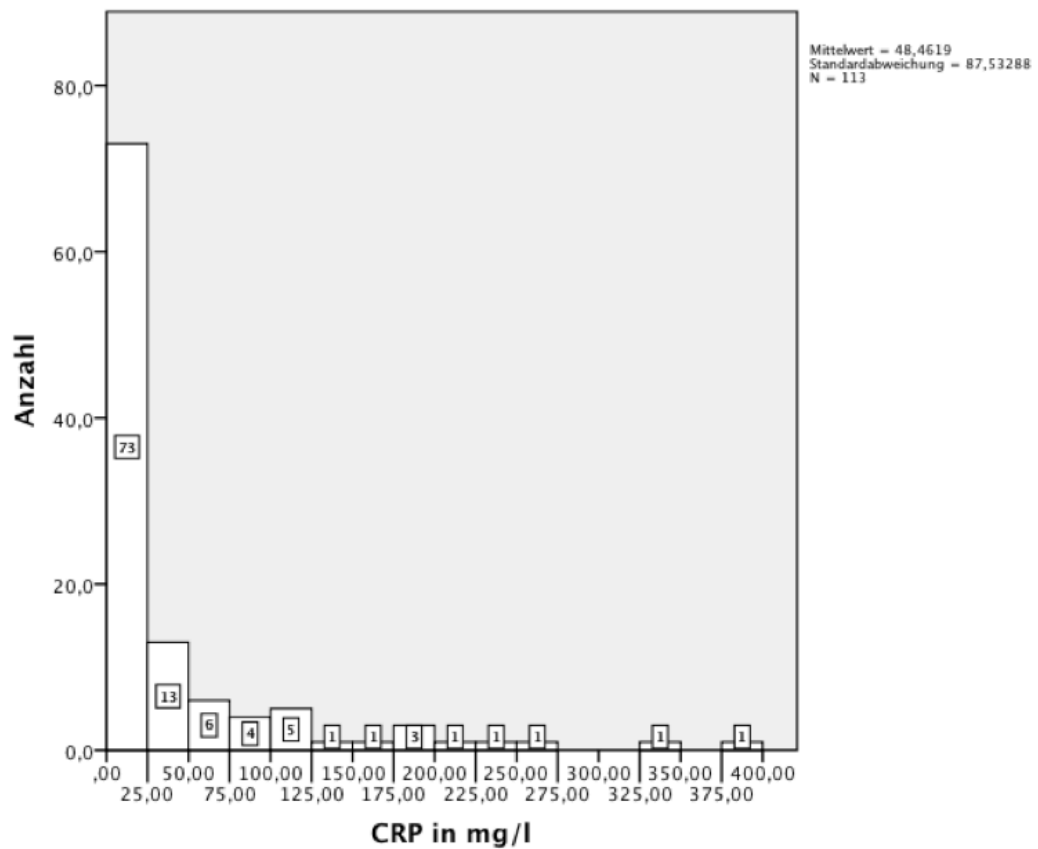
5.5.3 CRP

Alle eingeschlossenen Fälle hatten einen zu verwertenden CRP-Wert im Eingangslabor.

Folgend sind die statistischen Kenngrößen aufgelistet.

Statistische Größe				Wert	
Anzahl				113	
Mittelwert				48,46	
Median				11,10	
Standardabweichung				87,53	
Minimum				1,00	
Maximum				450,00	
Perzentile	10	2,84		60	15,98
	20	4,28		70	35,40
	25	4,90		75	44,20
	30	6,20		80	63,90
	40	8,86		50	11,10
				90	151,00

In 29 Fällen (25,7%) lag der CRP Wert innerhalb der Normbereiches. Somit wiesen 84 Patienten (74,3%) einen erhöhten CRP Wert im Eingangslabor auf.



5.5.4 ALAT (Alanin-Aminotransferase)

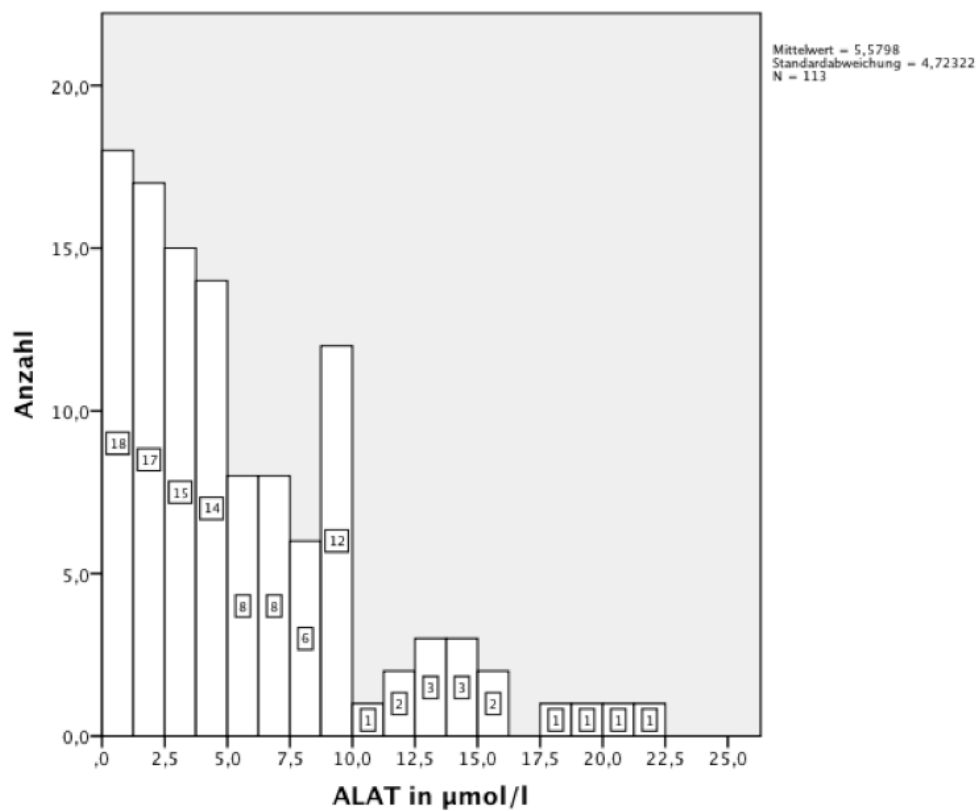
Die Analyse der ALAT (Alanin-Aminotransferase) -werte ergab in 112 Fällen (99,1%) eine verwertbare Angabe. Bei einer Kasuistik (0,9%) erfolgte die Einweisung durch den Hausarzt mit ambulant analysiertem Labor. Dieses enthielt jedoch keinen ALAT Wert. Eine vollständige Laborkontrolle erfolgte erst nach ERCP. Diese Werte wurden nicht verwendet. Folgende sind die statistischen Kenngrößen angegeben.

Statistiken

ALAT

Statistische Größe			Wert	
Anzahl			112	
Mittelwert			5,62	
Median			4,19	
Standardabweichung			4,71	
Minimum			0,23	
Maximum			22,40	
Perzentile	10	1,0260	50	4,1900
	20	1,7020	60	5,2600
	25	2,0101	70	7,4020
	30	2,3650	75	8,4925
	40	3,0940	80	8,9940
			90	12,770

106 (94,6%) Patienten wiesen erhöhte Werte der ALAT oberhalb der Referenzwerte auf. Bei 6 Patienten (5,4%) zeigten sich eine normwertige ALAT Laborkonstellation.



5.5.5 Leukozyten

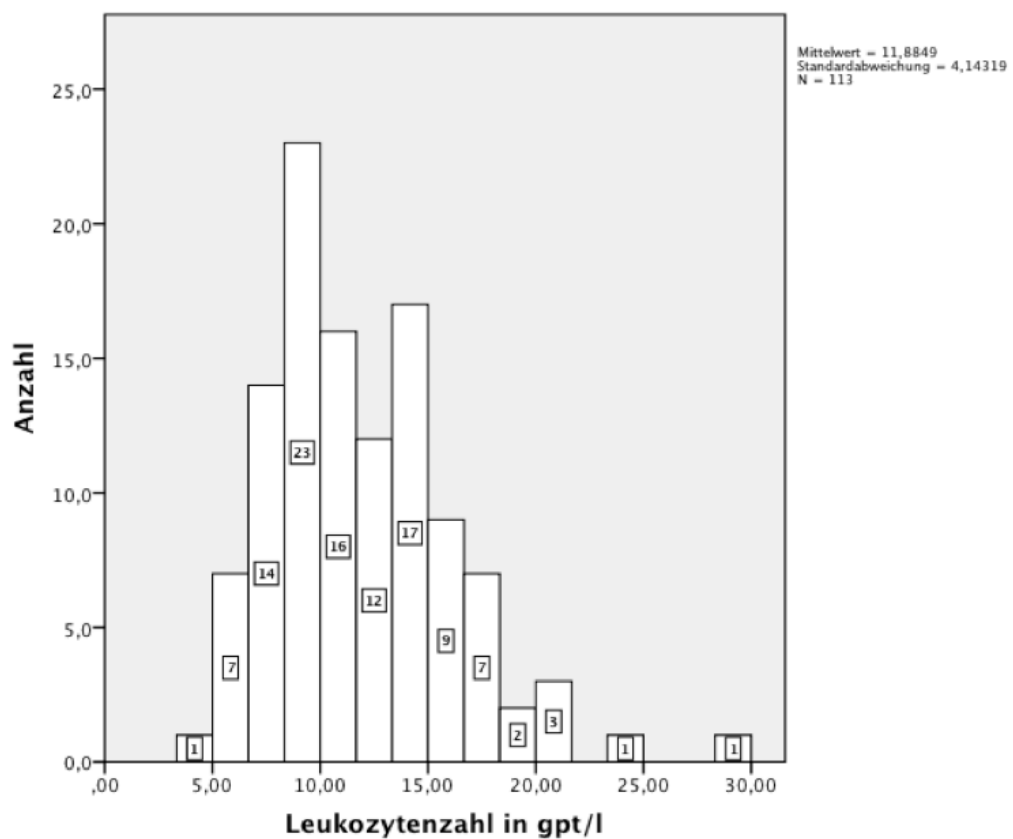
In 41 Fällen (36,3%) zeigten sich eine normwertige Leukozytenanzahl im Eingangslabor.

Somit zeigten 72 Patienten (63,7%) eine Leukozytose im Eingangslabor.

Folgend sind die statistischen Kenngrößen aufgelistet.

Statistische Größe	Wert
Anzahl	113
Mittelwert	11,88
Median	11,00

Standardabweichung	4,14			
Minimum	4,90			
Maximum	29,80			
Perzentile	10	7,32	60	12,54
	20	8,34	70	13,68
	25	8,84	75	14,40
	30	9,50	80	15,00
	40	10,02	90	17,00
	50	11,00		



5.6 sonographische Kriterien zur Verifizierung einer ERCP

5.6.1 Abdomensonographie vor ERCP

Von den 113 untersuchten Fällen wurde vor Durchführung einer ERCP in 108 Fällen (95,6%) eine Abdomensonographie durchgeführt. Bei 5 Patienten (4,4%) erfolgte diese Untersuchung nicht vor der ERCP. Bei diesen 5 Patienten erfolgte in 2 Fällen ein CT Abdomen vor ERCP und in 3 Fällen wurde die Indikation zur ERCP nach Klinik und Laborkonstellation gestellt. In einem Fall kam es im weiteren Verlauf zum Tode des Patienten, bei einem weiteren zur Operation. Die 3 verbliebenen nicht untersuchten Patienten erfolgte die Entlassung aus dem Krankenhaus nach einer folgenlosen Ausheilung (Restitutio ad integrum). In 100 Fällen (88,5%) zeigten sich mindestens ein auffälliger sonographischer Befund.

5.6.2 Cholezystolithiasis

Von den 108 Patienten, welche eine Abdominalsonographie erhielten, wurden in 81 Fällen (75%) Konkreme innerhalb der Gallenblase beschrieben. Bei 27 Patienten (25%) waren keine eindeutigen Konkreme sichtbar.

5.6.3 Choledocholithiasis

Ein Konkrementnachweis im Ductus Choledochus mittels Abdominalsonographie gelang in 31 Fällen (28,7%). Bei 77 Patienten der 108 Untersuchten (71,3%) waren keine sonographischen Zeichen einer Choledocholithiasis dokumentiert.

5.6.4 Cholestase

Sonographische Zeichen einer Cholestase zeigten sich in 56 Fällen (51,9%). In 52 Fällen (48,1%) konnte keine Cholestase nachgewiesen werden.

Folgend ist der Nachweis der sonographischen Kriterien in Form einer Tabelle dargestellt.

<u>Sonographische Kriterien</u>	<u>Nachweis in % (Anzahl n)</u>
Cholezystolithiasis	75 (81)
Choledocholithiasis	28,7 (31)
Cholestase	51,9 (56)

5.6.5 Endosonographie vor ERCP

In 4 Fällen (3,5%) erfolgte eine Endosonographie vor Durchführung der ERCP. Somit erhielten 109 Patienten (96,5%) keine EUS Untersuchung vor der ERCP. In allen 4 Fällen zeigte sich der Befund einer Choledocholithiasis im Rahmen der Untersuchung.

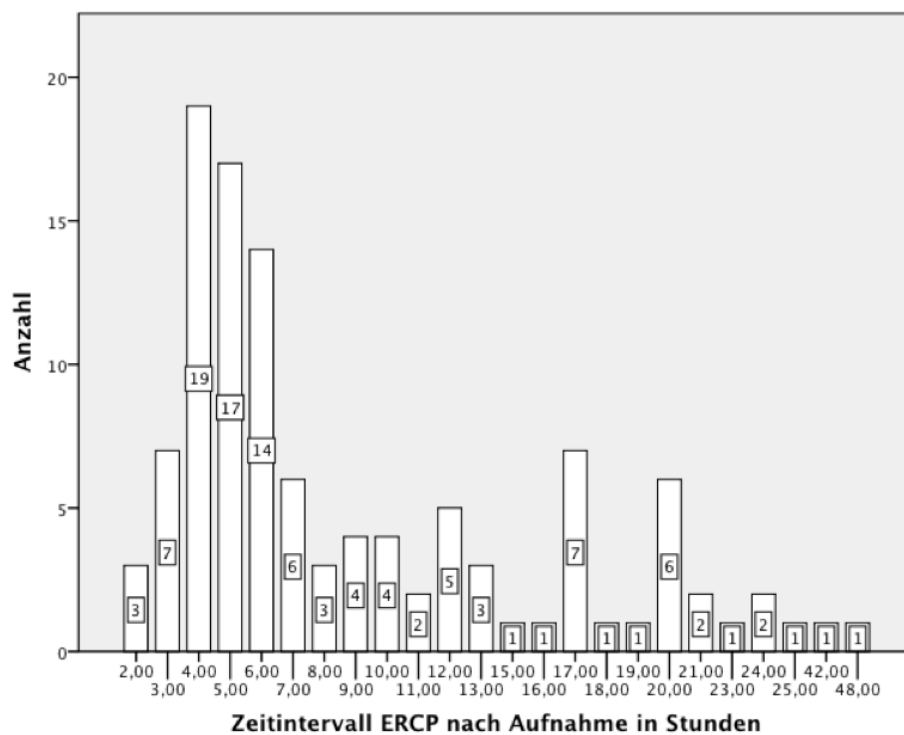
5.7 Befunde der ERCP

5.7.1 Zeitintervall Erstkontakt Krankenhaus bis Beginn ERCP

In allen Fällen war ein eindeutiges Zeitintervall zu eruieren. Der Mittelwert des Zeitintervalls lag bei 9,6 Stunden (Median 6,00 Stunden). Das Minimum betrug 2,00 Stunden und das Maximum 48,00 Stunden. Folgend sind die Perzentilen aufgelistet.

Perzentile

10	4,00	50	6,00
20	4,00	60	8,00
25	4,00	70	11,00
30	5,00	75	12,50
40	5,00	80	17,00
		90	20,00



Erwähnenswert ist die Tatsache, dass in 110 Fällen (97,3%) eine ERCP innerhalb 24 Stunden nach stationärer Aufnahme erfolgte. Nur in 3 Fällen (2,7%) wurde dieses Intervall überschritten (einmal 25, einmal 42 und einmal 48 Stunden).

Da nur 3 Patienten mehr als 24 Stunden bis zum Beginn der ERCP warten mussten, lässt sich hieraus keine statistische Tendenz ableiten.

5.7.2 makroskopische Kriterien der Papilla Vateri

Die verschiedenen Befunde der jeweiligen ERCP zeigten verschiedene Häufigkeiten, welche im folgenden visualisiert sind:

Befund	Häufigkeit	Prozent
-normal-	29	25,7
-V.a. Spontansteinabgang-	31	27,4
-Papille verschwollen-	23	20,4
-Konkrement sichtbar-	21	18,6
-sonstige Befunde-	9	8

Unter der möglichen Kategorie -Sonstige Befunde- wurden zusammengefasst:

Papille innerhalb oder neben einem Divertikel in 5 Fällen (4,4 % von 113 Fällen) Papille hyper-plastisch in 4 Fällen (3,5% von 113 Fällen).

5.7.3 Konkrementnachweis bei ERCP

Im Rahmen der ERCP gelang in 97 Fällen (85,8%) ein Konkrementnachweis. Bei 16 Patienten (14,2%) konnten weder makroskopisch noch röntgenologisch Konkremeente bestätigt werden.

Innerhalb dieser 16 Fälle zeigte sich in 11 Fällen der makroskopische Verdacht eines Spontansteinabganges, in 1 Fall eine inspektorisch normale Papille, in 3 Fällen eine geschwollene Papille und in einem Fall lag die Papille innerhalb eines Divertikels.

5.7.4 Durchführung einer EPT

Im Rahmen der ERCP wurde in 109 Fällen (96,5%) eine endoskopische Papillotomie durchgeführt. Auf diese Intervention wurde in 4 Fällen (3,5%) verzichtet.

5.7.5 Stentimplantation DHC / DP

Im Rahmen der ERCP erfolgte in 53 Fällen (46,9%) ein Stenting des Ductus pankreaticus bzw. des DHC. In 60 Fällen (53,1%) wurde auf eine Stenteinlage verzichtet.

5.8 Verlauf der Pankreatitis

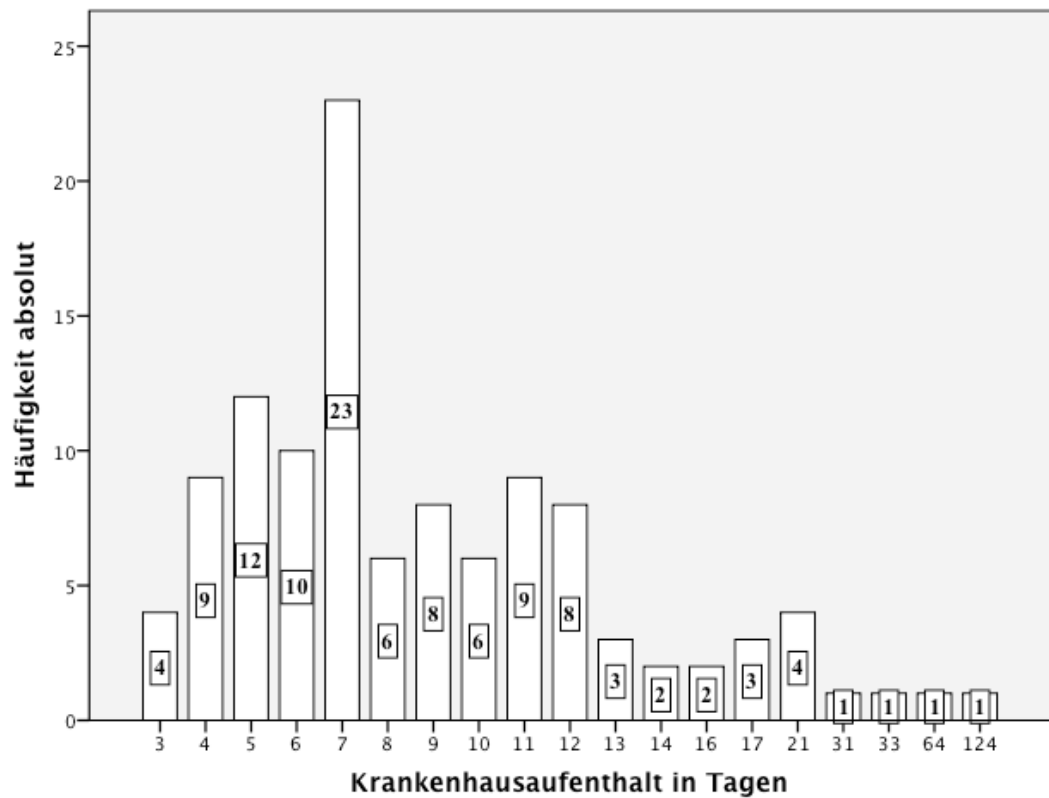
5.8.1 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Die Aufenthaltsdauer konnte in allen Fällen ermittelt werden. Die geringste Dauer betrug 3 Tage. Diese wurde in 4 Fällen erreicht. Das Maximum lag bei 124 Tagen. Dieser Wert wurde in 1 Fall ermittelt. Der Median lag bei 7 der Mittelwert bei 10,5 Tagen. Im folgenden sind die Perzentilen aufgezeigt:

Perzentile	Dauer	Perzentile	Dauer	Perzentile	Dauer
25	6,00	50	7,00	75	11,00

Hieraus wird ersichtlich, dass 75% alle Kasuistiken eine Dauer von maximal 11 Tagen aufwiesen. Lediglich in 4 Fällen (3,5%) wiesen eine Dauer von mehr als 30 Tagen auf.

Im folgenden Diagramm sind die jeweiligen Häufigkeiten aufgelistet.



Hier ist ersichtlich, dass eine deutliche Häufung bei 7 Tagen besteht. (23 Patienten, 20,4%).

5.8.2 Komplikationen

5.8.2.1 positive Blutkultur

Innerhalb der Kohorte wurde in 7 Fällen (6,2%) eine positive Blutkultur dokumentiert. In 106 Fällen (93,8%) konnte keine Bakteriämie nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Diagnostik konnte bei 23 Patienten (20,4%) eine lokale Komplikation im oder im Bereich des Pankreas ermittelt werden. Bei 90 Patienten (79,6%) waren keine Komplikationen zu eruieren.

Von den 23 Patienten entwickelten 12 im Verlauf der Pankreatitis Exudationen, 9 entwickelten Nekrosen im Bereich des Pankreas, ein Patient bildete eine Pseudozyste aus und bei einem Patienten kam es zu lokalen Blutungen.

Die Recherche nach systemischen Komplikationen ergab in 17 Fällen (15%) ein klinisches Korrelat. In 96 Fällen (85%) konnte keine zu verwertende Komplikation interpretiert werden. Keine Komplikation wurde aufgrund des klinischen Verlaufes und des zeitlichen Zusammenhangs als Komplikation der ERCP gewertet.

Von den 17 Fällen mit systemischen Komplikationen kam es in 5 Fällen zum Exitus letalis. 10 Patienten entwickelten im Verlauf eine Sepsis, 4 ein SIRS. In 2 Fällen kam es zu einer transfusionspflichtigen Anämie. Eine Patientin erlitt eine Dekompensation einer globalen Herzinsuffizienz.

5.8.3 Outcome

Von den 113 untersuchten Patientendaten wiesen 104 Patienten (92%) eine Pankreatitis mit folgenloser Ausheilung (Restitutio ad integrum) auf. In 4 Fällen (3,5%) wurde eine Operation durchgeführt. (In 3 Fällen aufgrund einer Peritonitis, in einem Fall wurde eine Cholezystektomie durchgeführt.) In 5 Fällen (4,4%) ist ein fataler Ausgang mit Todesfolge dokumentiert.

Die Genese der Todesfälle, sowie das Zeitintervall bis zur ERCP und der Befund der makroskopischen Papilleninspektion ist folgend aufgelistet.

<u>Ursache des Exitus</u>	<u>Zeitintervall bis ERCP in Stunden</u>	<u>makroskopische Papilleinspektion</u>
dekompensierte Herzinsuffizienz	21	Konkrement sichtbar
Herzversagen	5	V.a. Spontansteinabgang
Multiorganversagen	48	Konkrement sichtbar
Multiorganversagen	4	Normale Papille
Multiorganversagen	5	Konkrement sichtbar

5.8.4 Schweregrad der Pankreatitis

Aufgrund des Verlaufs oder der Komplikationen wurde in 12 Fällen (10,6%) eine schwere biliäre Pankreatitis diagnostiziert. Demgegenüber stehen 87 Fälle (77%) mit einer milden Verlaufsform. Eine moderate Form wiesen 14 Patienten auf (12,4%).

5.9 Evaluation der klinischen, laborchemischen und sonographischen Kriterien zur Verifizierung der Indikation einer Notfall ERCP

Folgend wurden die verschiedenen Kriterien bezüglich einer signifikanten Korrelation gegenüber eines Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP untersucht.

5.9.1 Evaluation der klinischen Kriterien

In der Variable Beschwerdedauer vor Aufnahme zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang (p für die jeweiligen Zeitintervalle weniger 12 Stunden 0,589; 12 bis 24 Stunden 0,292; über 24 Stunden 0,900) bezüglich eines Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP.

In der Variable Fieber ($p = 0,743$) und Geschlecht ($p = 0,443$) konnten keinerlei signifikante Korrelationen bezüglich eines Konkrementnachweises gezeigt werden.

Die Variable ob bei dem Patienten in der medizinischen Vorgeschichte eine Cholezystektomie stattfand, hat innerhalb der Kohorte keinen signifikanten Einfluss auf das Vorliegen eines Konkrements im Rahmen der ERCP.

In der Variable Alter zeigte sich, dass ein Konkrementnachweis häufiger bei Älteren Patienten gelang. Die Patienten mit Steinnachweis waren im Schnitt 5 Jahre älter, als die Patienten bei denen kein Steinnachweis gelang. (Mittelwert 65,8 Jahre vs. 60,25 Jahre) Ein T-Test ergab jedoch keine Signifikanz. ($p = 0,265$)

In der Variable Geschlecht zeigte sich eine Tendenz bezüglich des männlichen Geschlechtes. Bei Männern gelang der Konkrementnachweis häufiger (40/44 Patienten; 91%) als bei Frauen (57/69; 82,6%). Dies zeigte jedoch keine Signifikanz. ($p = 0,225$)

<u>Variable</u>	<u>Signifikanzwert p</u>
Geschlecht	0,443
Alter	0,256
Beschwerdedauer < 12 Stunden	0,589
Beschwerdedauer 12-24 Stunden	0,292
Beschwerdedauer > 24 Stunden	0,900
Fieber	0,743

5.9.2 Evaluation laborchemischen Kriterien

Die Höhe des Laborparameters ALAT zeigte keine Signifikanz bezüglich des Konkrementnachweises. ($p=0,578$)

Die Höhe des Laborparameters Bilirubin zeigte keine Signifikanz bezüglich des Konkrementnachweises. ($p= 0,556$)

Die Höhe des Laborparameters Leukozytenzahl zeigte keine Signifikanz bezüglich des Konkrementnachweises. ($p= 0,202$)

Die Höhe des Laborparameters CRP zeigte eine starke Tendenz, jedoch keine Signifikanz bezüglich des Konkrementnachweises ($p= 0,054$). Die Patienten mit Konkrementnachweis hatten im Mittel deutlich höhere CRP Werte gegenüber den Patienten ohne Konkrementnachweis. (Mittelwert Konkrementnachweis 53,84 vs. 15,86 ohne Konkrementnachweis)

Die Höhe des Laborparameters Lipase zeigte einen signifikanten Zusammenhang. Es zeigte sich, dass die Mittelwerte der Lipasehöhe in der Gruppe der Patienten mit Konkrementnachweis signifikant geringer gegenüber den Patienten ohne Konkrementnachweis war. (Mittelwert mit Konkrement 77,04 vs. Mittelwert ohne Konkrementnachweis 150,03)

<u>Variable</u>	<u>Signifikanzwert p</u>
ALAT	0,578
Bilirubin	0,556
Leukozytenanzahl	0,202
CRP	0,054
Lipase	<0,005

5.9.3 Evaluation sonographischer Kriterien

Konkrement im DHC:

Wurde mittels Abdomensonographie ein Konkrement im DHC detektiert (31 Fälle) , konnte in 82,9 % der Fälle ein Konkrementnachweis mittels ERCP erfolgen (26 von 31 Fällen). In den 5

verbliebenen Fällen zeigte sich inspektorisch im Rahmen der ERCP der Befund des V.a. spontanen Steinabgang bezüglich der Papille.

Demgegenüber wurde trotz fehlendem Konkrementnachweis in der Abdomensonographie in 85,9 % der Fälle ein Konkrement in der ERCP verifiziert (67/78 Fällen). Bei 28,0% der Patienten mit Konkrementnachweis in der ERCP wurde vorher abdomensonographisch ein Konkrement im DHC beschrieben (26/93 Fälle). Jedoch zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,701$) bezüglich des Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP.

Konkrement in der Gallenblase:

Wurde mittels Abdomensonographie ein Konkrement in der Gallenblase detektiert, konnte in 86,4 % der Fälle ein Konkrementnachweis im DHC mittels ERCP erfolgen (70 von 81 Fällen). Demgegenüber wurde trotz fehlendem Konkrementnachweis in der Abdomensonographie in 82,1 % der Fälle ein Konkrement in der ERCP verifiziert (23/28 Fällen). Bei 75,3 % der Patienten mit Konkrementnachweis in der ERCP wurde vorher abdomensonographisch ein Konkrement in der Gallenblase beschrieben (70/93 Fälle).

Jedoch zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,341$) in Bezug auf die Vorhersagbarkeit eines Konkrements im Rahmen der ERCP.

Cholestase:

Wurde mittels Abdomensonographie eine Cholestase diagnostiziert, konnte in 87,5 % der Fälle ein Konkrementnachweis mittels ERCP erfolgen (49 von 56 Fällen). Demgegenüber wurde trotz fehlendem Cholestasenachweis in der Abdomensonographie in 83 % der Fälle ein Konkrement in der ERCP verifiziert (44/53 Fällen). Bei 52,7 % der Patienten mit Konkrementnachweis in der ERCP wurde vorher abdomensonographisch eine Cholestase

beschrieben (49/93 Fälle). Jedoch zeigte sich hier kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,275$) in Bezug auf die Vorhersagbarkeit eines Konkrements im Rahmen der ERCP.

Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass der Nachweis einer Cholestase die Indikation einer ERCP erhärtet.

<u>Variable</u>	<u>Signifikanzwert p</u>
Cholenzysolithiasis (Abdominalsonographie)	0,701
Choledocholithiasis (Abdominalsonographie)	0,341
Cholestase (Abdominalsonographie)	0,275

6. Diskussion

Die akut biliäre Pankreatitis ist weltweit die häufigste Genese aller akuten Pankreatitiden. (Frey, Zhou et al. 2006, Vidarsdottir, Moller et al. 2013, Nesvaderani, Eslick et al. 2015, Zheng, Zhou et al. 2015) Es handelt sich dabei um eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung mit steigender Inzidenz. (Lindkvist, Appelros et al. 2004, Fagenholz, Castillo et al. 2007)

In dieser retrospektiven Studie sollte die Wertigkeit von klinischen Aspekten, laborchemischen Parametern und sonographischen Befunden bezüglich ihrer Wertigkeit zur Erhärtung der Indikation einer Notfall ERCP bei Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis untersucht werden.

Im Zeitraum vom 01.01.2007 bis zum 31.12.2014 waren im Waldklinikum Gera 135 Fälle dokumentiert welche aufgrund der Verdachtsdiagnose einer biliären Pankreatitis eine Notfall ERCP erhielten. Von diesen wurden 113 Fälle einer Analyse unterzogen.

Durch das retrospektive Design der Studie boten sich mehrere Vorteile. Zum einen ist die Inzidenz der akuten biliären Pankreatitis zwar im Verhältnis aller gastroenterologischen Akuterkrankungen sehr häufig (Peery, Dellon et al. 2012), dennoch ist es schwierig bei einer Inzidenz von 10-32 /100.000 Einwohner (Yadav and Lowenfels 2006) eine repräsentative Größe von Patienten durch eine prospektive Studie zu akquirieren. Zusätzlich ergaben sich aus einer retrospektiven Analyse keine ethischen Bedenken für die Patienten, da sie keinem experimentellem Behandlungsrisiko ausgesetzt werden.

Ein bedeutender Nachteil retrospektiver Studien, der sog. recal bias (Erinnerungsverzerrung durch die Patienten) (Raphael 1987) spielt innerhalb dieser Studie keine Rolle. Bis auf den Zeitraum der Beschwerdedauer sind sämtliche Untersuchungsvariablen anhand dokumentierter Werte oder Größen eindeutig ausgewertet wurden und unterliegen keinerlei Verzerrung durch die subjektive Wahrnehmung der Patienten.

6.1 klinische Parameter

Im Studienzeitraum von 2007 bis 2014 zeigte sich eine Zunahme der Inzidenz von akut biliären Pankreatitiden. Von anfänglich 7 pro Jahr, lag die Häufigkeit die letzten 3 Jahre unserer Studie bei 19 Fällen pro Jahr. Dieses Ergebnis deckt sich mit Ergebnissen anderer Autoren weltweit. (Eland, Sturkenboom et al. 2000, Lindkvist, Appellos et al. 2004, Frey, Zhou et al. 2006, Yadav and Lowenfels 2006)

Dies ist durch die Prävalenzzunahme der Risikofaktoren und der allgemein älter werdenden Bevölkerung bedingt. (Yadav and Lowenfels 2006) Zusätzlich wird die Diagnose einer biliären Pankreatitis durch die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten häufiger gestellt. Dadurch wird die Gruppe der als ideopathisch eingestuften Pankreatitiden geringer. (Md and Md 2016) Innerhalb der Gruppe der ideopathischen Pankreatitiden sind viele nicht diagnostizierte biliäre Pankreatitiden. (Gungor, Caglayan et al. 2011) Durch eine Zunahme der routinemäßigen Laborkontrolle von Pankreasenymen innerhalb von Notaufnahmen steigt die Detektionsrate von biliären Pankreatitiden zusätzlich. (Yadav, Ng et al. 2011)

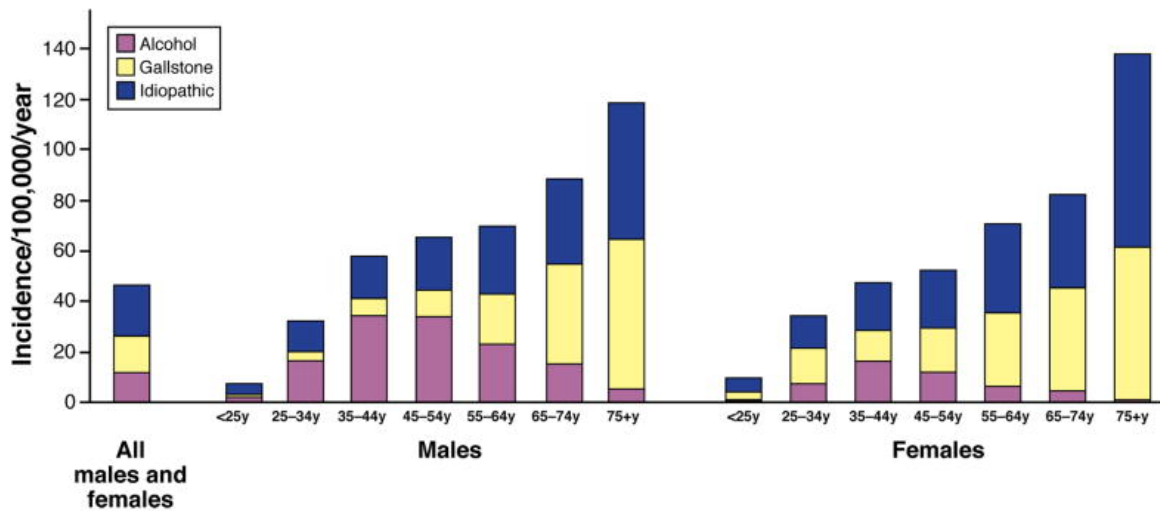
73 Patienten (65,2%) hatten eine Beschwerdedauer von weniger als 24 Stunden. Der Sachverhalt einer kurzen Beschwerdedauer der akuten biliären Pankreatitis zeigte sich bereits in anderen Studien. (Sharma and Howden 1999, Shaddique, Cahill et al. 2006) Teilweise weisen Patienten in Studien ausschließlich Beschwerdedauern von maximal 24 Stunden auf. (Maleszka, Dumnicka et al. 2017) Dennoch gibt es auch abweichende Ergebnisse in anderen publizierten Daten. Innerhalb der Studie von Zarnescu et al wurden von den 71 akuten biliären Pankreatitiden nur 28 (39,4%) innerhalb des Zeitintervalls von 24 Stunden stationär aufgenommen.

Die Beschwerdedauer bei akuter biliärer Pankreatitis kann variieren. Von wenigen Stunden bis zu mehr als 48 Stunden können die Beschwerden vor medizinischen Erstkontakt sein. (Yadav and Lowenfels 2013) Jedoch ist eine Beschwerdedauer von mehr als 48 eher selten (Pacheco and Oliveira 2007)

69 von 113 Patienten (61,1%) waren Frauen. Somit waren deutlich mehr Frauen als Männer von der biliären Pankreatitis betroffen. Diese Häufung deckt sich mit den Ergebnissen anderer aktueller Studien. (Levy, Boruchowicz et al. 2005, Liu, Fan et al. 2005) Das weibliche Geschlecht wurde bereits in verschiedenen Studien als separates Risiko für die biliäre Pankreatitis bestimmt. (Levy, Boruchowicz et al. 2005, Liu, Fan et al. 2005, Zarnescu, Costea et al. 2015) Diese Tatsache ist besonders durch die Häufung von Gallensteinen bei Frauen bedingt, welche ebenso als Risikofaktor einer biliären Pankreatitis bekannt sind.

Das Alter der Patienten unserer Studien umfasst mit einer Spannweite von 18 bis 91 Jahren sämtliche Altersdekaden. Der Mittelwert von 65 Jahren zeigt, dass es vorwiegend eine Erkrankung des mittleren und hohen Alters ist. Entgegen anderen Entitäten der akuten

Pankreatitis steigt die Inzidenz der biliären Pankreatitis mit fortschreitendem Alter kontinuierlich an. (Yadav and Lowenfels 2013)



Figur 4 nach Yadav und Lowenfels The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer; 2013

Die Signifikanz dieses Sachverhaltes wurde bereits durch verschiedene Studien bestätigt. (Zarnescu, Costea et al. 2015)

Auch haben auch älter Patienten ein höheres Risiko eine schwere Pankreatitis zu entwickeln, unabhängig welcher Ätiologie sie zugrunde liegen. (Levy, Boruchowicz et al. 2005, Liu, Fan et al. 2005, Losurdo, Iannone et al. 2016) Bestätigt wird dies durch das Ergebnis unserer Studie, dass Patienten mit Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP im Durchschnitt 5 Jahre älter waren, als die Patienten bei denen kein Steinnachweis gelang. (Mittelwert 65,8 Jahre vs. 60,25 Jahre) Folglich waren die Befunde eines spontanen Steinabganges unter den älteren Patienten seltener zu finden.

Trotzdem bleibt zu beachten, dass das Krankheitsbild der akuten biliären Pankreatitis in allen Altersgruppen differentialdiagnostisch zu erwägen ist.

Die Mortalität unserer Kohorte lag bei 4,4%. Dies ist vergleichbar mit dem Ergebnis der Studien von Sharma et al, welche eine Mortalität von 5,2% innerhalb der Gruppe der biliären Pankreatitiden aufwiesen (Sharma and Howden 1999).

Die Mortalität der biliären Pankreatitis innerhalb verschiedener Studien variiert in anderen Studien von 1,4% bei Weitz et al bis 6% bei Imago et al. (Isogai, Hachisukasa et al. 1993, Weitz, Woitalla et al. 2016)

Innerhalb der retrospektiven Studie von Weitz wurde jedoch eine starke Vorselektion und strenge Exklusion der Patienten vorgenommen. Hierdurch kam es zur einem Ausschluss von vornehmlich schweren Verlaufsformen. (Weitz, Woitalla et al. 2016)

Die Mortalität zwischen den unterschiedlichen Ätiologien ist sehr verschieden und hat sich im Laufe der Jahre trotz Inzidenzzunahme der Erkrankung und Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten nicht signifikant verbessert. (Frey, Zhou et al. 2006)

Ältere Studien zeigten eine höhere Morbidität und Mortalität der biliären Pankreatitiden als die anderer Entitäten. (Imrie and Whyte 1975, Frey 1981, Gungor, Caglayan et al. 2011)

Aktuelle Autoren belegten hingegen eine vergleichbare Mortalität der Entitäten Alkohol und biliäre Genese. (Uhl, Isenmann et al. 1996, Gullo, Migliori et al. 2002, Andersen, Novovic et al. 2008) Ein verbessertes Outcome der aktuelleren Studien der biliären Pankreatitiden ist durch die verbesserte Therapiemöglichkeit, besonders durch die ERCP bedingt. (James, Kaplan et al. 2014) Es ist bereits bekannt, dass die ERCP die Mortalität aller biliären Erkrankungen reduziert hat. (James, Kaplan et al. 2014)

Bei 87 Patienten unserer Kohorte (77%) wiesen die Patienten eine milde Verlaufsform auf. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Autoren. (Isogai, Hachisuksa et al. 1993, Cho, Kim et al. 2015, Zheng, Zhou et al. 2015) Cho et al kategorisierten ebenfalls 77% ihrer biliären Pankreatitiden in eine milde Form ein. 12 Patienten (10,6%) zeigten eine schwere biliäre Pankreatitis. Die Häufigkeit der schweren biliären Pankreatitiden wird in anderen Studien mit einer Spannweite von 1% bis 30% beziffert. (Isogai, Hachisuksa et al. 1993, Zheng, Zhou et al. 2015) Somit decken sich unsere Studienergebnisse mit denen der internationalen Literatur.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes lag innerhalb unserer Studien im Mittelwert bei 10 Tagen. Diese Dauer ähnelt den Ergebnissen aus anderen Ländern. Hier werden die Verweildauern mit einem Zeitraum von 8 (Cho, Kim et al. 2015) bzw. 9 Tagen (Zheng, Zhou et al. 2015) angegeben.

Es zeigte sich somit, dass die Ergebnisse der Analyse der Patienten am SRH Waldklinikum Gera bezüglich Outcome, Mortalität und Krankenhausaufenthalt vergleichbar mit den Ergebnissen anderer internationaler Autoren sind.

6.2 laborchemische Kriterien

Innerhalb unserer Studien wiesen 98 Patienten (87,5%) erhöhte Bilirubinwerte auf. Da alle Patienten unserer Kohorte eine biliäre Pankreatitis diagnostiziert bekamen, beziffert dieser Prozentsatz gleichzeitig die Sensitivität des Laborwertes gegenüber der Diagnose. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, wo die Sensitivität erhöhter Bilirubinwerte auf 83-85% beziffert wird. (Maleszka, Dumnicka et al. 2017) Normwertige Bilirubinwerte schließen eine

biliäre Pankreatitis nicht aus. Bis zu 10% aller Patienten mit biliärer Pankreatitis haben normale Werte. (Dholakia, Pitchumoni et al. 2004) Die Sensitivität erhöhter Bilirubinwerte bezüglich der Abgrenzung einer biliären Pankreatitis von anderen Entitäten gilt in Fachkreisen jedoch als unzureichend gegenüber anderen Laborparametern. (Tenner, Dubner et al. 1994) Bei Verdacht auf eine Choledocholithiasis ist eine Bestimmung des Bilirubins dennoch unerlässlich, (Sauerbruch 2012) da die Gesamtsensitivität in Bezug auf eine biliäre Pankreatitis in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung erhöht wird. (Trondsen, Edwin et al. 1998)

Erhöhte Bilirubinwerte können zur Identifikation einer biliären Pankreatitis beitragen (Maleszka, Dumnicka et al. 2017) und erhärten somit die Indikation einer ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis.

Der sensitivere laborchemische Parameter zur Evaluation einer biliären Pankreatitis ist nach Studienlage die ALT. (Tenner, Dubner et al. 1994, Levy, Boruchowicz et al. 2005, Liu, Fan et al. 2005, Modrau, Floyd et al. 2005) Bereits 1984 wurden erhöhte ALT Werte als sensitivster Laborparameter zur Detektion einer biliären Pankreatitis erkannt. (Van Gossum, Seferian et al. 1984) Dies bestätigen auch die Ergebnisse unserer Patienten. Die Sensitivität der ALT lag bei 94,6% (106 von 112 Patienten wiesen erhöhte Werte der ALAT oberhalb der Referenzwerte auf). Bei Patienten mit biliärer Pankreatitis ist die ALT signifikant häufiger erhöht, als bei Patienten mit Pankreatitiden anderer Genese. (Zarnescu, Costea et al. 2015) Im Vergleich mit anderen Laborwerten wie Bilirubin, ASAT oder AP ist bei einer biliären Pankreatitis die ALT der Parameter welcher am seltensten im Normbereich liegt. (Dholakia, Pitchumoni et al. 2004) Die ALT ist bei biliären Pankreatitiden höher als bei anderen Entitäten. (Bohara, Parajuli et al. 2013)

Bei den 6 Patienten mit normwertigen ALT Werten gelang in 5 Fällen ein Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP. Somit schließt eine normwertige ALT eine biliäre Pankreatitis nicht aus.

Der Anteil von Patienten mit erhöhten CRP Werten lag bei 74,3% (84 von 113). Die derer mit erhöhter Leukozytenzahl bei 63,7 % (72 von 113). Diese beiden Werte waren die am häufigsten normwertigen Laborparameter. Erhöhte Werte von CRP und Leukozytenzahl helfen aufgrund erniedrigter Sensitivität nicht zur Detektion einer biliären Pankreatitis. (Gungor, Caglayan et al. 2011) Der CRP Wert ist besser geeignet die Schwere einer Pankreatitis als Verlaufsmarker zu beurteilen (Modrau, Floyd et al. 2005)

Höheres Alter, das weibliche Geschlecht und erhöhte ALT- und Bilirubin- Werte sind Kriterien, die helfen eine biliäre Pankreatitis von anderen Ätiologien zu differenzieren. Diese Ergebnisse decken sich mit vergleichbaren Studien. (Dholakia, Pitchumoni et al. 2004, Zarnescu, Costea et al. 2015) (Davidson, Neoptolemos et al. 1988, Weitz, Woitalla et al. 2016)

In 112 Fällen (99,1%) lag ein erhöhter Lipasewert vor. Die Lipase ist der wichtigste laborchemische Marker zur Detektion einer Pankreatitis. (Chase, Barker et al. 1996) Bei erhöhten Lipasewerten ist nach Empfehlungen der aktuellen Leitlinien stets an eine biliäre Pankreatitis zu denken. (e.V. 06.03.2016 20:05) Eine Unterscheidung der Zugrunde liegenden Genese der Pankreatitis ist jedoch nicht immer möglich. Die Höhe der Lipase zeigte in anderen Studien keinen Unterschied zwischen den Entitäten alkoholisch-toxisch und biliär. (Pacheco and Oliveira 2007)

Die Höhe des Laborparameters Lipase zeigte innerhalb unserer Studien einen signifikanten Zusammenhang. Bei Patienten mit Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP zeigte sich ein signifikant niedrigerer Mittelwert der Lipasehöhe gegenüber den Patienten ohne Konkrement-nachweis. (Mittelwert mit Konkrement 77,04 vs. Mittelwert ohne Konkrementnachweis 150,03)

Bezüglich des Outcomes der beiden Patientengruppen zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied. Die Mittelwerte der Lipasehöhe im Vergleich der verschiedenen Outcomes differierten nur tendenziell in unserer Studie. Die Patienten mit einer folgenlosen Ausheilung hatten einen geringeren Mittelwert im Vergleich zu denen mit fatalem Ausgang. (Mittelwert 88,36 bei folgenloser Ausheilung vs. 77,5 bei Tod /Operation; nicht signifikant bei $p=0,434$)

Aktuell gibt es keine vergleichbar große Kohorte von biliären Pankreatitiden welche mit solchen Ergebnissen publiziert ist.

Die Lipase ist ein Schlüsselenzym für die Diagnostik der Entität der Pankreatitis.

Der Lipasewert steigt 4-8 Stunden nach Beginn der Symptome einer biliären Pankreatitis an und erreicht seinen Zenit nach etwa 24 Stunden und fällt dann ab. (Gungor, Caglayan et al. 2011) Der Abfall der Lipasewerte auf Normwerte ist bei biliären Pankreatitiden verzögerter als bei anderen Genesen akuter Pankreatitiden. (Yadav, Agarwal et al. 2002)

Somit könnte vermutet werden, dass die Patienten mit Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP eine längere Dauer der Pankreatitis aufwiesen, als jene ohne Konkrementnachweis. Die beiden Gruppen (Konkrementnachweis vs. kein Konkrementnachweis) wiesen jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich Beschwerdedauer oder Zeitintervall bis zum Beginn der ERCP auf.

Beschrieben ist bereits der Sachverhalt, dass die Lipasewerte bei Pankreatitiden biliärer Genese niedriger sind als bei post-endoskopischen Pankreatitiden. (Choi, Kang et al. 2009)

Auch kann die Halbwertszeit der Lipasewerte bei einer biliären Pankreatitis als Marker für die weitere Kontrolle des Krankheitsverlaufes herangezogen werden, da sie länger ist als bei anderen Pankreatitiden. (Choi, Kang et al. 2009)

Die Konstellation der Lipase /Amylase Werte kann zur schnellen Abschätzung der Genese einer biliären Pankreatitis genutzt werden. (Pezzilli and Fantini 2006, Pacheco and Oliveira 2007) Ein größerer Quotient aus Lipase/ Amylase zeigt sich häufiger bei alkoholischen Pankreatitiden, wohingegen bei biliären Pankreatitiden das Verhältnis kleiner ist. (Pacheco and Oliveira 2007)

Dies verdeutlicht dass die Höhe der Lipase eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung einer biliären Pankreatitis spielt.

Eine stark erhöhte Lipase kann die Indikation für eine ERCP bei V.a. eine biliäre Pankreatitis erhärten. Jedoch kann ein sehr stark erhöhter Lipasewert von im Mittel mehr als 88 µmol/l/s mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit eines Konkrementnachweises im Rahmen der ERCP vergesellschaftet sein.

Ein erhöhter Lipasewert besitzt die höchste Sensitivität unter allen untersuchten Laborparametern.

Laborparameter	Sensitivität in %
CRP	74,3
Leukozytenzahl	63,7
Bilirubin	87,5
ALT	94,6
Lipase	99,1

6.3 Sonographische Kriterien

Bei 95,6% (108 von 113 Patienten) aller Patienten wurde vor Durchführung einer ERCP eine Abdomensonographie durchgeführt. Dies zeigt, dass die Abdominalsonographie in der Beurteilung bei V.a. biliäre Pankreatitis im SRH Waldkrankenhaus Gera eine wichtige Rolle spielt. Diese Tatsache entspricht der Empfehlung der aktuellen Leitlinie. Es sollte stets eine standardisierte Ultraschalluntersuchung durch erfahrene Untersucher mit aktueller Gerätetechnik erfolgen. (Rickes, Treiber et al. 2006) Die abdominelle Sonographie ist die beste nicht invasive Methode zur schnellen Detektion einer Pathologie als ätiologischen Hinweis auf ein biliäres Geschehen einer akuten Pankreatitis und kann damit die Indikation für eine frühe ERCP liefern. (Uomo, Rabitti et al. 1992)

In 56 Fällen (51,9%) wurde mittels Abdominalsonographie eine Cholestase diagnostiziert. Wurde mittels Abdomensonographie eine Cholestase diagnostiziert, konnte in 87,5 % der Fälle ein Konkrementnachweis mittels ERCP erfolgen (49 von 56 Fällen).

Die Ergebnisse dieser Studie decken sich mit den Ergebnissen anderer Autoren. Die Sensitivität einer Cholestase bei V.a. biliären Pankreatitis variiert von 55 bis zu 91%. (Hazem 2009) Huttel et al belegten ebenso, dass bei Vorliegen einer Pankreatitis die sonographische Diagnostik über die Darstellung erweiterter Gallengänge die biliäre Genese der Pankreatitis erhärten und so das therapeutische Procedere entscheidend beeinflussen kann. (A 2002) Im Falle einer Gallengangserweiterung sollte laut Geenen et al nach einer Metaanalyse in jedem Fall eine ERCP durchgeführt werden. (van Geenen, van Santvoort et al. 2013) Auch die Autoren von internationalen Leitlinien haben die

Cholestase bei V.a. biliären Pankreatitis als ERCP Indikation aufgenommen. (Working Party of the British Society of, Association of Surgeons of Great et al. 2005)

Somit bestätigen die Ergebnisse unserer Studie den Konsens der internationalen Literatur, dass der Nachweis einer Cholestase in der Abdominalsonographie die Indikation einer ERCP bei V.a. einer biliären Pankreatitis erhärtet.

In 31 Fällen (28,7%) konnte mittels Abdomensonographie ein Konkrement im DHC detektiert werden. Von diesen konnte in 26 Fällen (82,9 %) ein Konkrementnachweis mittels ERCP erfolgen (26 von 31 Fällen). Die Korrelation unserer Studie ist vergleichbar mit Zahlen anderer Autoren. Pezilli et al. fanden bei ihren Patienten 60 % Übereinstimmung von Abdominalsonographie und ERCP Befund bezüglich Konkrementnachweis im DHC. (Pezilli, Billi et al. 1999) Die Publikation aus dem Jahr 1999 greift jedoch auf Patientendaten 10 Jahre vor unserem Untersuchungszeitraum zurück. Es ist davon auszugehen, dass die technisch-sonographischen Möglichkeiten sich in dem Zeitraum verbessert haben und somit häufiger ein sonographischer Konkrementnachweis in unserer Studie gelang. Surlin et. al belegten innerhalb ihrer Studien eine Spezifität von 95% der Choledocholithiasis. (Surlin, Saftoiu et al. 2014) Diese aktuelle Studie aus dem Jahr 2014 zeigt einen ähnlich Größenordnung im Vergleich unserer Ergebnisse.

In 81 Fällen wurde mittels Abdomensonographie eine Cholezystolithiasis diagnostiziert. Wurde mittels Abdomensonographie ein Konkrement in der Gallenblase detektiert, konnte in 86,4 % der Fälle ein Konkrementnachweis im DHC mittels ERCP erfolgen (70 von 81 Fällen). Auch hier liegt die Übereinstimmung unserer Studien über den Ergebnissen von

Pezzilli et. al.. In deren Studien wiesen 74,1% der 54 Patienten eine Korrelation der Befunde auf. (Pezzilli, Billi et al. 1999)

Ein hoher Anteil von Patienten mit biliärer Pankreatitis weist eine Cholezystolithiasis auf. (Vasylyuk and Ivanyna 2015) Vielfach wurde die Cholezystolithiasis als separater Risikofaktor für die Entwicklung einer biliären Pankreatitis eruiert. (Sugiyama and Atomi 2004)

Demgegenüber wurde in unseren Studien trotz fehlendem Konkrementnachweis in der Abdomensonographie in 82,1 % der Fälle ein Konkrement in der ERCP verifiziert (23/28 Fällen).

Kein einzelnes sonographisches Kriterium zeigte im Rahmen unserer Studien einen signifikanten Zusammenhang bezüglich der Vorhersagbarkeit eines Konkrements im Rahmen der ERCP.

Jedoch zeigten 92,7% aller Patienten (90 von 97) mit Konkrementnachweis im Rahmen der ERCP ein pathologisches Korrelat in der Abdominalsonographie. Folglich kann ein pathologischer Befund (Cholestase; Choledocholithiasis; Cholezystolithiasis) die Indikation für eine ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis erhärten.

Im Rahmen unserer Analysen zeigte sich, dass sonographisch auffällige Befunde wie eine Cholestase, eine Choledocholithiasis oder eine Cholezystolithiasis die Indikation einer ERCP bei V.a. eine biliäre Pankreatitis ernähren können. Dies deckt sich mit der Einschätzung von internationalen Fachkollegen. Studienergebnisse von van Geenen et al. ergaben, dass bei einer Umfrage von Gastroenterologen 95% der Teilnehmer eine ERCP

bei biliärer Pankreatitis mit Koexistenter Cholestase und sowie 72 % bei koexistenter Choledocholithiasis befürworten. (van Geenen, van Santvoort et al. 2013)

Hierbei ist zu beachten, dass die Sensitivität der Detektion von auffälligen Befunden wie z.B. einer Cholestase stark vom Untersucher abhängig ist und eine Spanne von 55 -91 % umfassen kann. (Chak, Hawes et al. 1999) Somit bleibt je nach Studie bei bis zu 45 % der Patienten ohne delektierte Cholestase eine unklare Situation bezüglich der Indikation einer ERCP.

In unserer Kohorte zeigten 8 Patienten (7,1%) unauffällige Abdominalsonographiebefunde. Innerhalb dieser Patienten zeigte sich im Rahmen der ERCP in 4 Fällen der Befund eines spontanen Steinabgangs, in einem Fall war ein Konkrement sichtbar, in einem Fall eine geschwollene Papille und in 2 Fällen eine unauffällige Papille. In allen 8 Fällen wurde eine EPT durchgeführt.

Alle 8 Patienten mit unauffälligen Sonographiebefunden wiesen als Outcome eine folgenlose Ausheilung auf.

Aufgrund der kleinen Zahl an Patienten lässt sich hieraus keine statistische Schlussfolgerung ziehen, jedoch zeigte die Durchführung der ERCP bei diesen Patienten auch keinen Hinweis auf ein schlechteres Outcome.

Bei 3,5% (4 Fälle) unserer Patienten wurde vor Durchführung einer ERCP eine Endosonographie durchgeführt. Dies zeigt, dass die Endosonographie im Waldkrankenhaus Gera zur dringenden Evaluation der Diagnose einer akuten biliären Pankreatitis im klinischen Alltag eine untergeordnete Rolle spielt. Bei zweifelhaftem Befund einer biliären Pankreatitis soll laut aktuellen Leitlinien wenn möglich eine EUS angestrebt werden. (Sauerbruch 2012)

Nur wenn diese nicht verfügbar ist, soll alternativ eine Magnetresonanzuntersuchung (MR Untersuchung) durchgeführt werden. (Sauerbruch 2012)

Die Durchführung einer EUS zu Beginn einer akuten biliären Pankreatitis ist eine genaue, sichere und kosteneffiziente Möglichkeit, die Diagnose von Gallenobstruktionen bei Verdacht auf eine biliäre Pankreatitis zu stellen oder zu widerlegen und somit unnötige ERCP Untersuchungen und die damit verbundenen Komplikationen zu verhindern. (Prat, Amouyal et al. 1996, Norton and Alderson 1997, Chak, Hawes et al. 1999)

In allen 4 Fällen unserer Kohorte wurde die Diagnose einer biliären Pankreatitis mittels Nachweis einer Choledocholithiasis gesichert. Die EUS hat eine sehr hohe Sensitivität bezüglich der Detektion von Choledocholithiasis. (Tse, Liu et al. 2008) Sie ist stark untersucherabhängig und kann eine Sensitivität von bis zu 100% erreichen. (Thorboll, Vilmann et al. 2004)

Besonders bei der Detektion von kleinen Konkrementen (< 5 mm) ist die EUS der CT und der MRT Untersuchung überlegen. (Ashkar and Gardner 2014)

Somit ist die EUS ein wichtiges Mittel zur Beurteilung der Indikation einer ERCP wenn diese durch andere Parameter nicht induziert werden kann.

Wenn die Bestimmung der Entität einer Pankreatitis durch eine EUS bereits misslungen ist, so sind der diagnostische Stellenwert und die therapeutische Chancen einer ERCP sehr begrenzt. (Mariani, Arcidiacono et al. 2009) Gelingt mittels EUS kein Konkrementnachweis bei V.a. eine biliäre Pankreatitis, so sollte auf eine ERCP verzichtet werden. (e.V. 06.03.2016 20:05)

Die Bewertung der Schwere der Diagnose kann durch eine EUS ebenso sehr sensitiv vorhergesagt werden. Eine EUS vermag die Schwere des Verlaufs und die Mortalität der Pankreatitis in 90% der Fälle vorherzusagen. (Alper, Arabul et al. 2016)

Die kontrastmittelverstärkte endoskopische Sonographie (CEUS) hat gleichfalls eine hohe Wertigkeit in der Diagnostik der akuten Pankreatitis. CEUS produziert hervorragende Ergebnisse bezüglich der Beurteilung der Schwere einer Pankreatitis. Das Verfahren ist billiger und hat weniger Kontraindikationen als eine CT Untersuchung. (Rickes, Uhle et al. 2006) Die Sensitivität und Spezifität ist mit bis zu 100% einer CT Untersuchung ebenbürtig. (Ripolles, Martinez et al. 2010, Fan, Li et al. 2013)

Eine zeitige EUS ermöglicht gegebenenfalls eine unmittelbare endoskopische Behandlung und vermeidet unnötige operative Eingriffen und die damit möglich verbundenen Komplikationen. (Anderloni and Repici 2015)

Weiterführende Studien und eine intensivierete Einbindung der EUS innerhalb der Diagnostik der biliären Pankreatitis ist zukünftig anzustreben. (Elmunzer 2016)

6.4 Befunde der ERCP

Die Indikation einer Notfall ERCP bei akut biliärer Pankreatitis ist durch Leitlinien weltweit eindeutig geregelt. Eine große Metaanalyse von Studien und internationalen Richtlinien zeigte den Konsens auf, dass bei einer schweren Pankreatitis / und oder Begleitchoolangitis eine Notfall ERCP binnen 24 Stunden nach Hospitalisierung erfolgen soll. Im Gegensatz dazu zeigten in einigen Studien Patienten mit einer milden akut biliären Pankreatitis keinen signifikanten Benefit bezüglich Outcome im Vergleich ERCP vs. konservatives Vorgehen. (van Geenen, van Santvoort et al. 2013) Es gibt jedoch eine Metaanalyse, welche einen signifikanten Benefit für sämtliche Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis (unabhängig von Schwere und Begleitchoolangitis) bezüglich ERCP vs. konservatives Vorgehen zeigte. (Sharma and Howden 1999) Es zeigte sich, dass 26

Patienten mit ERCP und respektive EPT mit biliärer Pankreatitis behandelt werden müssen um einen Todesfall zu verhindern. (number needed to harm = Todesfall durch biliäre Pankreatitis)

Es ist aktuell in keiner Leitlinie empfohlen, eine ERCP bei einer milden biliären Pankreatitis durchzuführen. Dementsprechend zurückhaltend ist international die ERCP Prozedur bei milder Pankreatitis.

Innerhalb einer nationalen niederländischen Umfrage, sprachen sich nur 14% der Ärzte für eine generelle ERCP aus. 86% sehen eine Indikation im klinischen Alltag nur in Fällen einer schweren Form, oder bei Begleitbefunden, wie Cholangitis oder Ikterus. (van Geenen, Mulder et al. 2010)

Eine Metaanalyse von 1314 Patienten mit biliärer Pankreatitis bestätigte den Sachverhalt eines Morbiditäts- und Mortalitätsvorteils von Patienten mit schwerer biliärer Pankreatitis welche einer zügigen ERCP unterliefen vs. konservativem Procedere. Zusätzlich zeigte sich hier eine starke Tendenz der Reduktion der Morbidität auch unter milden Pankreatitiden. (Burstow, Yunus et al. 2015)

Die Inspektion der Papille im Rahmen der ERCP spielt eine besondere Rolle bei der Beurteilung von biliären Erkrankungen. (Casaccia and Campisi 1989) Die Morphologie kann Hinweise auf biliäre Erkrankungen geben und somit die Therapie entscheidend beeinflussen. (Ishikawa 1976)

Innerhalb unserer Studien zeigte sich im Rahmen der ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis in 29 Fällen (25,7%) eine normale Papille, in 31 Fällen (27,4%) imponierte der V.a. Spontansteinabgangs, in 23 Fällen (20,4%) wurde eine verschollene Papille gesehen. In 21 Fällen (18,6%) war ein Konkrement direkt in der Papille sichtbar. In 9 Fällen (8%) zeigten

sich sonstigen Befunde. (Papille innerhalb oder neben einem Divertikel in 5 Fällen (4,4 % von 113 Fällen) Papille hyperplastisch in 4 Fällen (3,5% von 113 Fällen))

Nun wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen sonographischen Befunden und dem makroskopischen Befund der Papille im Rahmen der Inspektion der ERCP gab. In 5 Fällen war keine Sonographie vor ERCP erfolgt.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen sonographischen Befunden und den makroskopischen Papillenbefunden bei biliärer Pankreatitis ist aktuell noch nicht publiziert. Es ist bekannt, dass Divertikel in unmittelbarer Nähe der Papille (juxtapapilläre Divertikel) mit einem höheren Risiko einer Pankreatitis vergesellschaftet sein können. (Lotveit, Skar et al. 1988, Uomo, Manes et al. 1996, Ozogul, Ozturk et al. 2014) Jedoch ist dies nicht für die Entität der biliären Pankreatitis belegt, sondern wird von den Autoren der ideopathischen Pankreatitis zugeschrieben.

In der folgenden Tabelle sind die makroskopischen Papillenkriterien den sonographischen Befunden gegenübergestellt. Mehrfachnennungen (mehrere Diagnosen Pro Patient) der Befunde waren möglich.

	Papille normal	Konkrement sichtbar	Spontansteinabgang	Papille verschwellen	sonstiges	Gesamt
Cholestase Ja	14	14	7	14	7	56
Cholestase nein	13	6	23	8	2	52
Choledocho-lithoasis ja	6	8	7	7	3	31
Choledocho-lithoasis nein	21	12	23	15	6	77
Cholezystolithiasis ja	19	16	24	16	6	81
Cholezystolithiasis nein	8	4	6	6	4	27
auffälliger Sonobefund ja	25	19	26	21	9	100
auffälliger Sonobefund nein	2	1	4	1	0	8

In den Fällen eines Sonographiebefundes einer Cholestase (56 Fälle) wurde in 14 Fällen ein Konkrement direkt in der Papille gesehen und in 14 Fällen zeigte sich eine verschwellene Papille. Weitere 14 Fälle zeigten einen Spontansteinabgang oder sonstig auffällige Befunde. Demzufolge wiesen 42 der 56 Patienten (75%) mit Cholestase auffällige Papillenbefunde auf. Dies bestätigt die Wichtigkeit der Cholestase als Indikationshilfe der ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis.

Weiterhin wiesen 14 der 21 Fälle (66,7%) mit einem Papillenkonkrement prätherapeutisch eine Cholestase auf. Somit bestätigen unsere Ergebnisse, dass die Cholestase eine wichtige Indikationshilfe einer ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis ist. (Working Party of the British Society of, Association of Surgeons of Great et al. 2005)

25 von 31 Patienten (80,6%) mit dem sonographischen Befund einer Choledocholithiasis wiesen auffällige Papillenbefunde auf. Diese Zahl ist größtmäßig vergleichbar mit der Sensitivität der Choledocholithiasis bezüglich einer biliären Pankreatitis. Diese wird von Autoren mit bis zu 80% beziffert. (Surlin, Saftoiu et al. 2014) Dem gegenüber zeigte sich bei 8 von 31 Patienten (15,6%) ein Papillenkonkrement (und in 56 von 77 Fällen (72,7%) ein pathologischer Papillenbefund) obwohl keine Choledocholithiasis vorlag. Dies zeigt dass auch bei mangelndem Nachweis einer Choledocholithiasis in der Sonographie eine pathologische Papillenbefundkonstellation vorliegen kann.

62 von 81 Patienten (76,5%) mit einer sonographisch detektierten Cholezystolithiasis wiesen pathologische Papillenbefunde auf. Der makroskopische Befund eines spontanen Steinabganges zeigte sich in 24 von 81 Fällen (29,6%) der Patienten mit einer Cholezystolithiasis im Sonographiebefund. Von diesem unterlief nur ein Patient eine schwere Pankreatitis. Somit können unserer Studien keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der Pankreatitis, einer bestehenden Cholezystolithiasis und dem Befund eines spontanen Steinabganges bestätigen. Der Zusammenhang wurde durch eine Arbeitsgruppe um Isogai et al postuliert. (Isogai, Yamaguchi et al. 2005) In dieser Studie wiesen 94% der Patienten mit einer schweren Pankreatitis eine Cholezystolithiasis auf und bei keinem Patienten zeigte sich der Befund eines inkarzierten Steines in der Papille (Konkrement in Papille).

Der deutliche Unterschied zu den Studienergebnissen im SRH Waldklinikum Gera ist unter anderem durch den Größenunterschied der Kohorten (16 Patienten bei Isogai et al) und den unterschiedlichen Studiendesigns (Isogai et al untersuchten nur Patienten mit stattgehabter EPT unabhängig von anderen klinischen Aspekten) bedingt.

Ein Konkrement in der Papille wurde in 21 Fällen (18,6%) mittels ERCP detektiert. Diese Größenordnung ist etwas höher als die Rate anderer Publikationen. Arendt et al zeigten in ihren Studien einen Konkrementnachweis in der Papille von 10%. (Arendt, Liebe et al. 1989) Jedoch erfolgte in dieser Kohorte keine regelhafte Abdominalsonographie. Innerhalb unserer Studie zeigten sich in 19 der 21 Fälle (90,5%) sonographisch auffällige Befunde (Cholestase, Choleuystolithiasis, Choledocholithiasis). Somit ist davon auszugehen, dass die positiven Befunde der Abdominalsonographie die Detektionsrate der Papillenkongremente erhöht haben.

Kongrementnachweis bei ERCP

Im Rahmen der ERCP gelang in 97 Fällen (85,8%) ein Konkrementnachweis. Bei 16 Patienten (14,2%) konnten weder makroskopisch noch röntgenologisch Kongremente bestätigt werden.

Innerhalb dieser 16 Fälle zeigte sich in 11 Fällen der makroskopische Verdacht eines Spontansteinabganges, in 1 Fall einer inspektorisch normale Papille, in 3 Fällen eine verschwollene Papille und in einem Fall lag die Papille innerhalb eines Divertikels.

Die Kasuistiken mit dem Befund eines Spontansteinabganges (11 Fälle) bestätigen den Verdacht einer biliären Pankreatitis. Auch die Fälle mit einer verschwollenen Papille oder dem

Befund eines Divertikels (4 Fälle) wiesen makroskopisch den dringenden Verdacht auf eine biliäre Genese der Pankreatitis auf. Ein Fall mit einer normalen Papille ohne Konkrementnachweis, hatte sonographisch den Befund einer Cholestase und einen deutlich erhöhten Lipasewert. Somit war auch hier die Indikation einer ERCP bei V.a. biliäre Pankreatitis gegeben.

Ein Konkrementnachweis in 86% aller Fälle im Waldklinikum Gera ist verglichen mit anderen Publikationen sehr hoch. Ältere Studien detektierten eine Nachweisquote von Konkrementen im Bereich von 35- 60%. (Lux, Riemann et al. 1984, Arendt, Liebe et al. 1989) Die Kohorte von Lux et al ist mit 22 Patienten jedoch deutlich kleiner und die technischen Möglichkeiten der Studien aus den 80er Jahren vergleichsweise geringer.

In unserer Studienkohorte wurde im Rahmen der ERCP in 109 Fällen (96,5%) eine endoskopische Papillotomie (EPT) durchgeführt. Dies zeigt, dass die EPT im SRH Waldkrankenhaus Gera eine zentrale Behandlungsprozedur im Rahmen der ERCP bei V.a. eine akute biliäre Pankreatitis ist. Bei hoher Wahrscheinlichkeit einer Choledocholithiasis ist die ERCP mit EPT die wichtigste Behandlungsoption und wird in über 85% aller deutschen Kliniken bevorzugt angewandt. (Huttl, Hrdina et al. 2002) Auch andere Kohorten wiesen gleiche EPT Quoten von über 95% im Rahmen der ERCP bei akuter biliärer Pankreatitis auf. (Ricci, Castaldini et al. 1997)

Auch die aktuelle Leitlinie der AWMF bezüglich der Therapie von Gallensteinen empfiehlt eine EPT bei ERCP bei biliärer Pankreatitis, da die Erfolgsrate der Steinextraktion höher ist, als ohne (95,3% versus 90,01%). (Minami, Nakatsu et al. 1995, Sauerbruch 2012)

Pathophysiologisch lässt sich dies mit der Theorie der ampullären Obstruktion mit biliärem Reflux von Opie und Bernard erklären. (C. 1856, Opie 1901) Eine biliäre Dekompression

vermindert sowohl den Druck, als auch den biliären Reflux in den Pankreasgang, welches somit nicht zu weiteren Aktivierung der Pankreasenzyme und konsekutiv zur Verstärkung der Entzündungsreaktion führt. (Neoptolemos 1989, Acosta, Katkhouda et al. 2006)

Die Mortalität und die Verteilung der Schweregrade der Pankreatitiden unserer Studien ist ähnlich denen anderer Autoren.

Somit scheint eine routinemäßige EPT im Rahmen der ERCP bei biliärer Pankreatitis kein Nachteil bezüglich des Outcomes der Patienten zu sein. Statistisch lässt sich dies aus unseren Studien mangels einer Vergleichsgruppe nicht auswerten.

Jedoch ist dieser Zusammenhang bereits publiziert (Outcome bezüglich Morbidität und Mortalität) einer ERCP mit endoskopischer Papillotomie versus nur ERCP. (Nowak, Marek et al. 1998)

Folglich wurde durch unsere Studien bestätigt, dass die endoskopische Papillotomie integraler Bestandteil einer ERCP bei biliärer Pankreatitis sein muss. Shrode et al forderten bereits 2009 dazu auf, bei Patienten mit biliärer Pankreatitis eine generelle Papillotomie durchzuführen. (Shrode and Kahaleh 2009) Gleichzeitig zeigten ihre Studienergebnisse auf, dass bis dahin publizierte Studien welche eine tendenziell erhöhte Mortalität bei Patienten mit einer ERCP aufwiesen (Folsch, Nitsche et al. 1997, Oria, Cimmino et al. 2007, Uy, Daez et al. 2009), statische Schwächen zeigten. Diese waren bedingt durch die Vernachlässigung der Beachtung einer eventuell statt gehabten Papillotomie.

In 97,3% aller Patienten erfolgte die ERCP innerhalb eines Zeitraums von 24 Stunden nach stationärer Aufnahme. Somit bestätigen unsere Studienergebnisse die von Piyush bestätigen, wonach die ERCP eine wichtige und zentrale Rolle als therapeutisches Instrument beim initialen Management einer biliären Pankreatitis spielt. Dennoch bedarf es

weiterhin einer stetigen und individuellen Nutzen-Risikoabwägung. (Somani, Jaidka et al. 2016)

Dieses Intervall ist ein wichtiges Kriterium für ein besseres Outcome der Patienten. Eine Notfall ERCP und ggfs. eine endoskopische Papillotomie innerhalb von 24 Stunden nach der Aufnahme bei Patienten mit akuter biliärer Pankreatitis wird generell als wirksam angesehen den Verlauf einer akuten biliären Pankreatitis positiv zu beeinflussen und das Risiko des Auftreten einer Sepsis zu reduzieren. Dies ist unabhängig von der Schwere der biliären Pankreatitis. (Fan, Lai et al. 1993)

Ebenso ist belegt, dass eine ERCP das Risiko von lokalen Komplikationen, wie Abszesses oder Nekrosen um bis zu 73 % reduzieren kann. (Ayub, Imada et al. 2004) Je länger der Zeitraum einer Obstruktion im Falle einer biliären Pankreatitis, desto höher ist das Risiko eine Nekrose oder andere Schwere Komplikationen zu entwickeln. (Acosta, Rubio Galli et al. 1997) Die Obstruktion des biliären Systems ist der wichtigste Faktor für die Schwere der biliären Pankreatitis. (Acosta, Rubio Galli et al. 1997) Deshalb ist die Durchführung einer zügigen ERCP innerhalb 24 Stunden ein wichtiger Bestandteil in der Therapie der Patienten. Vor dem Hintergrund des hohen Risikos eines Rezidives (in bis zu 60% der Fälle) einer nicht endoskopisch therapierten biliären Pankreatitis sollte die Evaluation einer ERCP erhoben werden. (Anderloni and Repici 2015) Die ERCP ist ein zentraler Bestandteil der Therapie und sollte schnellstmöglich durchgeführt werden.

7. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ASAT/GOT	Aspartat-Aminotransferase/ Glutamat-Oxalacetat- Transaminase
ALAT/GPT	Alanin-Aminotransferase /Glutamat-Pyruvat- Transaminase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlich Medizinischen Fachgesellschaften
Bili	Bilirubin gesamt
CrP	C-Reaktives Protein
DAMA	Deutsche Arzneimittelagentur
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DHC	Ductus hepatis communis
DP	Ductus pankreaticus
Gpt	Gigapartikel
INR	International normalized ratio
max	Maximum
µg	Mikrogramm
µmol	Mikromol
mg	Milligramm
min	Minimum

Mio	Million
MOV	Multiorganversagen (multi organ failure)
Nr	Nummer
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
SI	Système international d'unités (Internationales Einheitensystem)
SIRS	systemisch inflammatorisches Response Syndrom
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences (Software)
Tab	Tabelle
ULN	upper limit of normal
U.S.A.	United States of America
vs.	versus
WHO	World Health Organization
WHO-ART	WHO Adverse Reaction Terminology
z. B.	zum Beispiel
%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als

8. Anhang

8.1 ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Prof. Dr. med. U. Will

Prof. Dr. med. habil. U.Settmacher,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Gera, 21.08.2017

Sebastian Stößel

8.2 Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer Prof. Dr. med. Uwe Will, ohne dessen Ehrgeiz, Durchhaltevermögen und unermüdliche und konstruktive Hilfsbereitschaft diese Arbeit für mich nicht zu schaffen gewesen wäre.

Herzlich danken möchte ich Herrn Prof Dr. med. Utz Settmacher für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlichen Dank möchte ich auch dem statistischen Institut der Universität Jena aussprechen, welche mich kompetent bei der statistischen Analyse unterstützt haben.

Großen Dank möchte ich auch meiner Lebensgefährtin Jenifer Nitzsche aussprechen, welche mir während der gesamten Erstellung dieser Arbeit über alle Maßen hinaus Freiraum, Verständnis und Motivation entgegenbrachte.

Danken möchte ich auch meinen Eltern Andrea und Achim Stöbel, welche mir auf meinen Lebensweg stets privaten Rückhalt gaben und mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

8.4 Bibliografie

- A, H. (2002). Klinischer Stellenwert der Abdominellen Sonographie Eine prospektive konsekutive Studie an 1500 Patienten. M.-I. d. L.-M.-U. München. https://edoc.ub.uni-muenchen.de/508/1/Huett_Andrea.pdf.
- A. Freytag, T. D. (2003). "endoskopischer atlas." from <http://www.endoskopischer-atlas.de/e17.htm>.
- Acosta, J. M., N. Katkhouda, K. A. Debian, S. G. Groshen, D. D. Tsao-Wei and T. V. Berne (2006). "Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial." Ann Surg 243(1): 33-40.
- Acosta, J. M., O. M. Rubio Galli, R. Rossi, A. V. Chinellato and C. A. Pellegrini (1997). "Effect of duration of ampullary gallstone obstruction on severity of lesions of acute pancreatitis." J Am Coll Surg 184(5): 499-505.
- Alper, E., M. Arabul, F. Aslan, C. Cekic, M. Celik, S. Ipek and B. Unsal (2016). "Radial EUS Examination Can be Helpful in Predicting the Severity of Acute Biliary Pancreatitis." Medicine (Baltimore) 95(3): e2321.
- Amelsberg, A. and U. R. Folsch (1997). "[Complications in endoscopic papillotomy]." Z Gastroenterol 35(12): 1111-1114.
- Ammori, B. J., B. Boreham, P. Lewis and S. A. Roberts (2003). "The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging." Pancreas 26(2): e32-35.
- Anderloni, A. and A. Repici (2015). "Role and timing of endoscopy in acute biliary pancreatitis." World J Gastroenterol 21(40): 11205-11208.
- Andersen, A. M., S. Novovic, A. K. Ersboll and M. B. Hansen (2008). "Mortality in alcohol and biliary acute pancreatitis." Pancreas 36(4): 432-434.
- Arendt, R., S. Liebe and K. Erdmann (1989). "[Biliary pancreatitis--pathogenesis, therapy, results]." Z Gesamte Inn Med 44(13): 401-404.
- Arlt, A., W. Erhart, C. Schafmayer, H. C. Held and J. Hampe (2014). "Antibiosis of Necrotizing Pancreatitis." Viszeralmedizin 30(5): 318-324.
- Ashkar, M. and T. B. Gardner (2014). "Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review." Minerva Gastroenterol Dietol 60(4): 227-245.
- Ayub, K., R. Imada and J. Slavin (2004). "Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in gallstone-associated acute pancreatitis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD003630.
- Banks, P. A., M. L. Freeman and G. Practice Parameters Committee of the American College of (2006). "Practice guidelines in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol 101(10): 2379-2400.

- Bassi, C., M. Larvin and E. Villatoro (2003). "Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis." Cochrane Database Syst Rev(4): CD002941.
- Bohara, T. P., A. Parajuli and M. R. Joshi (2013). "Role of biochemical investigation in prediction of biliary etiology in acute pancreatitis." JNMA J Nepal Med Assoc 52(189): 229-232.
- Bradley, E. L., 3rd (1993). "A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992." Arch Surg 128(5): 586-590.
- Bruins Slot, W., M. N. Schoeman, J. A. Disario, F. Wolters, G. N. Tytgat and K. Huibregtse (1996). "Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications." Endoscopy 28(4): 334-339.
- Burstow, M. J., R. M. Yunus, M. B. Hossain, S. Khan, B. Memon and M. A. Memon (2015). "Meta-Analysis of Early Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) +/- Endoscopic Sphincterotomy (ES) Versus Conservative Management for Gallstone Pancreatitis (GSP)." Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 25(3): 185-203.
- C., B. (1856). Lecons de physiologie experimentale. Paris, JB Boilire.
- Casaccia, M. and C. Campisi (1989). "[Role of Vater's papilla and Wirsung's duct in acute biliary pancreatitis. Surgery with laser and operating microscope]." Minerva Chir 44(1-2): 203-210.
- Chak, A., R. H. Hawes, G. S. Cooper, B. Hoffman, M. F. Catalano, R. C. Wong, T. E. Herbener and M. V. Sivak, Jr. (1999). "Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis." Gastrointest Endosc 49(5): 599-604.
- Chase, C. W., D. E. Barker, W. L. Russell and R. P. Burns (1996). "Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain." Am Surg 62(12): 1028-1033.
- Cho, J. H., T. N. Kim and S. B. Kim (2015). "Comparison of clinical course and outcome of acute pancreatitis according to the two main etiologies: alcohol and gallstone." BMC Gastroenterol 15: 87.
- Choi, J. H., N. L. Kang and S. D. Choi (2009). "Serum enzyme half life can be a useful factor for follow-up management of biliary pancreatitis." Clin Biochem 42(9): 840-844.
- Cotton, P. B., G. Lehman, J. Vennes, J. E. Geenen, R. C. Russell, W. C. Meyers, C. Liguory and N. Nickl (1991). "Endoscopic sphincterotomy complications and their management: an attempt at consensus." Gastrointest Endosc 37(3): 383-393.
- Davidson, B. R., J. P. Neoptolemos, T. Leese and D. L. Carr-Locke (1988). "Biochemical prediction of gallstones in acute pancreatitis: a prospective study of three systems." Br J Surg 75(3): 213-215.
- Demling, L., H. Koch, M. Classen, D. Belohlavek, O. Schaffner, K. Schwamberger and M. Stolte (1974). "[Endoscopic papillotomy and removal of gall-stones: animal experiments and first clinical results (author's transl)]." Dtsch Med Wochenschr 99(45): 2255-2257.

- Dholakia, K., C. S. Pitchumoni and N. Agarwal (2004). "How often are liver function tests normal in acute biliary pancreatitis?" J Clin Gastroenterol 38(1): 81-83.
- e.V., A. d. W. M. F. e. V. A. (06.03.2016 20:05). "S 3 Leitlinie Gastroenterologie: Gallensteine." from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-008.html>.
- Eland, I. A., M. J. Sturkenboom, J. H. Wilson and B. H. Stricker (2000). "Incidence and mortality of acute pancreatitis between 1985 and 1995." Scand J Gastroenterol 35(10): 1110-1116.
- Elmunzer, B. J. (2016). "Endoscopic approaches to pancreatic disease." Curr Opin Gastroenterol.
- Fagenholz, P. J., C. F. Castillo, N. S. Harris, A. J. Pelletier and C. A. Camargo, Jr. (2007). "Increasing United States hospital admissions for acute pancreatitis, 1988-2003." Ann Epidemiol 17(7): 491-497.
- Fan, S. T., E. C. Lai, F. P. Mok, C. M. Lo, S. S. Zheng and J. Wong (1993). "Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy." N Engl J Med 328(4): 228-232.
- Fan, Z., Y. Li, K. Yan, W. Wu, S. Yin, W. Yang, B. Xing, X. Li and X. Zhang (2013). "Application of contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of solid pancreatic lesions--a comparison of conventional ultrasound and contrast-enhanced CT." Eur J Radiol 82(9): 1385-1390.
- Fisher, J. M. and T. B. Gardner (2012). "The "golden hours" of management in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol 107(8): 1146-1150.
- Floyd, A., L. Pedersen, G. L. Nielsen, O. Thorladius-Ussing and H. T. Sorensen (2002). "Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark: a register-based study from 1981-2000." Scand J Gastroenterol 37(12): 1461-1465.
- Folsch, U. R., R. Nitsche, R. Ludtke, R. A. Hilgers and W. Creutzfeldt (1997). "Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis." N Engl J Med 336(4): 237-242.
- Forsmark, C. E., S. S. Vege and C. M. Wilcox (2016). "Acute Pancreatitis." N Engl J Med 375(20): 1972-1981.
- Frakes, J. T. (1999). "Biliary pancreatitis: a review. Emphasizing appropriate endoscopic intervention." J Clin Gastroenterol 28(2): 97-109.
- Freeman, M. L. (2002). "Adverse outcomes of endoscopic retrograde cholangiopancreatography." Rev Gastroenterol Disord 2(4): 147-168.
- Frey, C. F. (1981). "Gallstone pancreatitis." Surg Clin North Am 61(4): 923-938.
- Frey, C. F., H. Zhou, D. J. Harvey and R. H. White (2006). "The incidence and case-fatality rates of acute biliary, alcoholic, and idiopathic pancreatitis in California, 1994-2001." Pancreas 33(4): 336-344.

- Frossard, J. L., A. Saluja, L. Bhagat, H. S. Lee, M. Bhatia, B. Hofbauer and M. L. Steer (1999). "The role of intercellular adhesion molecule 1 and neutrophils in acute pancreatitis and pancreatitis-associated lung injury." Gastroenterology 116(3): 694-701.
- Frossard, J. L., M. L. Steer and C. M. Pastor (2008). "Acute pancreatitis." Lancet 371(9607): 143-152.
- Gardner, T. B., S. S. Vege, S. T. Chari, B. T. Petersen, M. D. Topazian, J. E. Clain, R. K. Pearson, M. J. Levy and M. G. Sarr (2009). "Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality." Pancreatology 9(6): 770-776.
- Gullo, L., M. Migliori, A. Olah, G. Farkas, P. Levy, C. Arvanitakis, P. Lankisch and H. Beger (2002). "Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality." Pancreas 24(3): 223-227.
- Gungor, B., K. Caglayan, C. Polat, D. Seren, K. Erzurumlu and Z. Malazgirt (2011). "The predictivity of serum biochemical markers in acute biliary pancreatitis." ISRN Gastroenterol 2011: 279607.
- Hammarstrom, L. E., R. Andersson, H. Stridbeck and I. Ihse (1999). "Influence of bile duct stones on patient features and effect of endoscopic sphincterotomy on early outcome of edematous gallstone pancreatitis." World J Surg 23(1): 12-17.
- Hazem, Z. M. (2009). "Acute biliary pancreatitis: diagnosis and treatment." Saudi J Gastroenterol 15(3): 147-155.
- Hisanaga, K., A. Hisanaga, Y. Ichie, K. Nishimura, N. Hibi, Y. Fukui and T. Kambe (1979). "Transoesophageal pulsed doppler echocardiography." Lancet 1(8106): 53-54.
- Hoffmann, C., G. Trebing, L. Meyer and J. Scheele (1998). "[Value and sensitivity of abdominal ultrasound in preoperative histologic diagnosis before laparoscopic cholecystectomy]." Zentralbl Chir 123 Suppl 2: 89-91.
- Huber, W. and R. M. Schmid (2011). "[Diagnosis and treatment of acute pancreatitis. Current recommendations]." Internist (Berl) 52(7): 823-830, 832.
- Huttl, T. P., C. Hrdina, T. K. Geiger, G. Meyer, F. W. Schildberg and H. J. Kramling (2002). "[Management of common bile duct stones--Results of a nationwide survey with analysis of 8 433 common bile duct explorations in Germany]." Zentralbl Chir 127(4): 282-288; discussion 288-289.
- Imrie, C. W. and A. S. Whyte (1975). "A prospective study of acute pancreatitis." Br J Surg 62(6): 490-494.
- Ishikawa, I. (1976). "[Morphological studies on the papilla of vater, the minor papilla, perivater: an diverticulum, and promontory (2): with special reference to their changes with aging and their relations to pancreatobiliary diseases]." Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi 73(9): 1022-1036.
- Isogai, M., K. Hachisuka, A. Yamaguchi and S. Nakano (1993). "Clinical diversity in biliary pancreatitis--classification of two types." HPB Surg 6(4): 263-275; discussion 275-266.

- Isogai, M., A. Yamaguchi, T. Harada, Y. Kaneoka, J. Washizu and K. Aikawa (2005). "Gallstone pancreatitis: positive correlation between severe pancreatitis and passed stone." J Hepatobiliary Pancreat Surg 12(2): 116-122.
- James, P. D., G. G. Kaplan, R. P. Myers, J. Hubbard, A. A. Shaheen, J. Tinmouth, E. Yong, J. Love and S. J. Heitman (2014). "Decreasing mortality from acute biliary diseases that require endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a nationwide cohort study." Clin Gastroenterol Hepatol 12(7): 1151-1159 e1156.
- Jenssen, C., M. V. Alvarez-Sanchez, B. Napoleon and S. Faiss (2012). "Diagnostic endoscopic ultrasonography: assessment of safety and prevention of complications." World J Gastroenterol 18(34): 4659-4676.
- Kozarek, R. A. (2001). "Therapeutic pancreatic endoscopy." Endoscopy 33(1): 39-45.
- Lembcke B, C. T., Cordes HJ (1992). Die gastroenterologische Ultraschalluntersuchung. Reinbeck, Einhorn-Press Verlag GmbH.
- Levy, P., A. Boruchowicz, P. Hastier, A. Pariente, T. Thevenot, J. L. Frossard, L. Buscail, F. Mauvais, J. C. Duchmann, A. Courrier, P. Bulois, J. L. Gineston, M. Barthet, H. Licht, D. O'Toole and P. Ruszniewski (2005). "Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients." Pancreatology 5(4-5): 450-456.
- Li, J. Y., T. Yu, G. C. Chen, Y. H. Yuan, W. Zhong, L. N. Zhao and Q. K. Chen (2013). "Enteral nutrition within 48 hours of admission improves clinical outcomes of acute pancreatitis by reducing complications: a meta-analysis." PLoS One 8(6): e64926.
- Lindkvist, B., S. Appelros, J. Manjer and A. Borgstrom (2004). "Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: is there really an increase?" Clin Gastroenterol Hepatol 2(9): 831-837.
- Liu, C. L., S. T. Fan, C. M. Lo, W. K. Tso, Y. Wong, R. T. Poon, C. M. Lam, B. C. Wong and J. Wong (2005). "Clinico-biochemical prediction of biliary cause of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasonography." Aliment Pharmacol Ther 22(5): 423-431.
- Liu, C. L., C. M. Lo, J. K. Chan, R. T. Poon, C. M. Lam, S. T. Fan and J. Wong (2001). "Detection of choledocholithiasis by EUS in acute pancreatitis: a prospective evaluation in 100 consecutive patients." Gastrointest Endosc 54(3): 325-330.
- Loperfido, S., G. Angelini, G. Benedetti, F. Chilovi, F. Costan, F. De Berardinis, M. De Bernardin, A. Ederle, P. Fina and A. Fratton (1998). "Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study." Gastrointest Endosc 48(1): 1-10.
- Losurdo, G., A. Iannone, M. Principi, M. Barone, N. Ranaldo, E. Ierardi and A. Di Leo (2016). "Acute pancreatitis in elderly patients: A retrospective evaluation at hospital admission." Eur J Intern Med 30: 88-93.
- Lotveit, T., V. Skar and M. Osnes (1988). "Juxtapapillary duodenal diverticula." Endoscopy 20 Suppl 1: 175-178.
- Lutz, H. and W. Rosch (1976). "Transgastroscopic ultrasonography." Endoscopy 8(4): 203-205.

- Lux, G., J. F. Riemann and L. Demling (1984). "[Biliary pancreatitis--diagnostic and therapeutic possibilities with ERCP and endoscopic papillotomy]." Z Gastroenterol 22(7): 346-356.
- Maleszka, A., P. Dumnicka, A. Matuszyk, M. Pedziwiatr, M. Mazur-Laskowska, M. Sporek, P. Ceranowicz, R. Olszanecki, M. Kuzniewski and B. Kusnierz-Cabala (2017). "The Diagnostic Usefulness of Serum Total Bile Acid Concentrations in the Early Phase of Acute Pancreatitis of Varied Etiologies." Int J Mol Sci 18(1).
- Mariani, A., P. G. Arcidiacono, S. Curioni, A. Giussani and P. A. Testoni (2009). "Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology." Dig Liver Dis 41(10): 753-758.
- Md, P. S. and U. N. Md (2016). "Role of ERCP in Patients With Idiopathic Recurrent Acute Pancreatitis." Curr Treat Options Gastroenterol 14(3): 327-339.
- Minami, A., T. Nakatsu, N. Uchida, S. Hirabayashi, H. Fukuma, S. A. Morshed and M. Nishioka (1995). "Papillary dilation vs sphincterotomy in endoscopic removal of bile duct stones. A randomized trial with manometric function." Dig Dis Sci 40(12): 2550-2554.
- Modrau, I. S., A. K. Floyd and O. Thorlacius-Ussing (2005). "The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis." Am J Gastroenterol 100(7): 1593-1597.
- Moon, J. H., Y. D. Cho, S. W. Cha, Y. K. Cheon, H. C. Ahn, Y. S. Kim, Y. S. Kim, J. S. Lee, M. S. Lee, H. K. Lee, C. S. Shim and B. S. Kim (2005). "The detection of bile duct stones in suspected biliary pancreatitis: comparison of MRCP, ERCP, and intraductal US." Am J Gastroenterol 100(5): 1051-1057.
- Neoptolemos, J. P. (1989). "The theory of 'persisting' common bile duct stones in severe gallstone pancreatitis." Ann R Coll Surg Engl 71(5): 326-331.
- Nesvaderani, M., G. D. Eslick, D. Vagg, S. Faraj and M. R. Cox (2015). "Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study." Int J Surg 23(Pt A): 68-74.
- Neubrand, M., M. Sackmann, W. F. Caspary, H. Feussner, H. Schild, W. Lauchart, F. W. Schildberg, M. Reiser, M. Classen, G. Paumgartner and T. Sauerbruch (2000). "[Guidelines by the German Society of Digestive and Metabolic Diseases for treatment of gallstones. German Society of Digestive and Metabolic Diseases]." Z Gastroenterol 38(6): 449-468.
- Norton, S. A. and D. Alderson (1997). "Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the detection of bile duct stones." Br J Surg 84(10): 1366-1369.
- Norton, S. A. and D. Alderson (2000). "Endoscopic ultrasonography in the evaluation of idiopathic acute pancreatitis." Br J Surg 87(12): 1650-1655.
- Nowak, A., T. A. Marek, E. Nowakowska-Dulawa, J. Rybicka and R. Kaczor (1998). "Biliary pancreatitis needs endoscopic retrograde cholangiopancreatography with endoscopic sphincterotomy for cure." Endoscopy 30(9): A256-259.

- Oelckers, M. and D. Wurbs (1992). "[Use of ERCP in pancreatic diseases]." Z Gastroenterol 30(5): 379-384.
- Opie (1901). The aetiology of acute haemorrhagic pancreatitis., Bull John Hopkins Hospital.
- Oria, A., D. Cimmino, C. Ocampo, W. Silva, G. Kohan, H. Zandalazini, C. Szelagowski and L. Chiappetta (2007). "Early endoscopic intervention versus early conservative management in patients with acute gallstone pancreatitis and biliopancreatic obstruction: a randomized clinical trial." Ann Surg 245(1): 10-17.
- Ozogul, B., G. Ozturk, A. Kisaoglu, B. Aydinli, M. Yildirgan and S. S. Atamanalp (2014). "The clinical importance of different localizations of the papilla associated with juxtapapillary duodenal diverticula." Can J Surg 57(5): 337-341.
- Pacheco, R. C. and L. C. Oliveira (2007). "[Lipase/amylase ratio in biliary acute pancreatitis and alcoholic acute/acuteized chronic pancreatitis]." Arq Gastroenterol 44(1): 35-38.
- Pastor, C. M., M. A. Matthay and J. L. Frossard (2003). "Pancreatitis-associated acute lung injury: new insights." Chest 124(6): 2341-2351.
- Peery, A. F., E. S. Dellon, J. Lund, S. D. Crockett, C. E. McGowan, W. J. Bulsiewicz, L. M. Gangarosa, M. T. Thiny, K. Stizenberg, D. R. Morgan, Y. Ringel, H. P. Kim, M. D. Dibonaventura, C. F. Carroll, J. K. Allen, S. F. Cook, R. S. Sandler, M. D. Kappelman and N. J. Shaheen (2012). "Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update." Gastroenterology 143(5): 1179-1187 e1171-1173.
- Pezzilli, R., P. Billi, B. Barakat, N. D'Imperio and F. Miglio (1999). "Ultrasonographic evaluation of the common bile duct in biliary acute pancreatitis patients: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography." J Ultrasound Med 18(6): 391-394.
- Pezzilli, R. and L. Fantini (2006). "[Lipase/amylase ratio and liver function tests for the etiological assessment of acute pancreatitis: facts and fiction]." Recenti Prog Med 97(9): 477-480.
- Pezzilli, R., G. Uomo, A. Gabbriellini, A. Zerbi, L. Frulloni, P. De Rai, L. Castoldi, G. Cavallini, V. Di Carlo and A. S. G. ProInf (2007). "A prospective multicentre survey on the treatment of acute pancreatitis in Italy." Dig Liver Dis 39(9): 838-846.
- Phillip, V., J. M. Steiner and H. Algul (2014). "Early phase of acute pancreatitis: Assessment and management." World J Gastrointest Pathophysiol 5(3): 158-168.
- Poch, B., F. Gansauge, B. Rau, U. Wittel, S. Gansauge, A. K. Nussler, M. Schoenberg and H. G. Beger (1999). "The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation." FEBS Lett 461(3): 268-272.
- Ponchon, T. and F. Pilleul (2002). "Diagnostic ERCP." Endoscopy 34(1): 29-42.
- Prat, F., G. Amouyal, P. Amouyal, G. Pelletier, J. Fritsch, A. D. Choury, C. Buffet and J. P. Etienne (1996). "Prospective controlled study of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiography in patients with suspected common-bileduct lithiasis." Lancet 347(8994): 75-79.

- Prigoff, J. G., G. W. Swain and C. M. Divino (2016). "Scoring System for the Management of Acute Gallstone Pancreatitis: Cost Analysis of a Prospective Study." J Gastrointest Surg 20(5): 905-913.
- Raphael, K. (1987). "Recall bias: a proposal for assessment and control." Int J Epidemiol 16(2): 167-170.
- Ricci, F., G. Castaldini, G. de Manzoni, G. Borzellino, L. Rodella and R. Kind (1997). "Minimally invasive treatment of acute biliary pancreatitis." Surg Endosc 11(12): 1179-1182.
- Rickes, S., G. Treiber, K. Monkemuller, U. Peitz, A. Csepregi, S. Kahl, A. Vopel, K. Wolle, M. P. Ebert, S. Klauck and P. Malfertheiner (2006). "Impact of the operator's experience on value of high-resolution transabdominal ultrasound in the diagnosis of choledocholithiasis: a prospective comparison using endoscopic retrograde cholangiography as the gold standard." Scand J Gastroenterol 41(7): 838-843.
- Rickes, S., C. Uhle, S. Kahl, S. Kolfenbach, K. Monkemuller, O. Effenberger and P. Malfertheiner (2006). "Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis." Gut 55(1): 74-78.
- Ripolles, T., M. J. Martinez, E. Lopez, I. Castello and F. Delgado (2010). "Contrast-enhanced ultrasound in the staging of acute pancreatitis." Eur Radiol 20(10): 2518-2523.
- Sauerbruch, P. D. F. L. P. D. T. (2012). "Langfassung der Leitlinie "Gallensteine, Diagnostik und Therapie"." from <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-008.html>.
- Schofl, R. (2001). "Diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography." Endoscopy 33(2): 147-157.
- Schunk, K. and H. E. Adamek (2001). "[Diagnosis of diseases of the biliary-pancreatic system and intestines: options and limitations of magnetic resonance tomography]." Internist (Berl) 42(4): 507-515.
- Shaddique, S., R. A. Cahill, R. G. Watson and J. O'Connor (2006). "Trends in the incidence and significance of presentations to the emergency department due to acute pancreatitis." Eur J Emerg Med 13(4): 209-213.
- Sharma, V. K. and C. W. Howden (1999). "Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis." Am J Gastroenterol 94(11): 3211-3214.
- Sharma, V. K. and C. W. Howden (2001). "Prophylactic antibiotic administration reduces sepsis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: a meta-analysis." Pancreas 22(1): 28-31.
- Shrode, C. W. and M. Kahaleh (2009). "Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a need for systematic biliary sphincterotomy!" JOP 10(6): 701-702; author reply 703-704.
- Somani, R., S. Jaidka and S. Arora (2016). "Comparative evaluation of microleakage of newer generation dentin bonding agents: An in vitro study." Indian J Dent Res 27(1): 86-90.

- Spanier, B. W., M. G. Dijkgraaf and M. J. Bruno (2008). "Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update." Best Pract Res Clin Gastroenterol 22(1): 45-63.
- Sporea, I., R. Badea, A. Martie, E. Dumitru, S. Ioanimescu, R. Sirli, M. Socaciu, A. Popescu, M. Danila and M. Voiculescu (2012). "Contrast Enhanced Ultrasound for the evaluation of focal liver lesions in daily practice. A multicentre study." Med Ultrason 14(2): 95-100.
- Strunk H, F.-B. B., Stuckmann H (2016) "Geschichte der diagnostischen Sonographie."
- Sugiyama, M. and Y. Atomi (2004). "Risk factors for acute biliary pancreatitis." Gastrointest Endosc 60(2): 210-212.
- Surlin, V., A. Saftoiu and D. Dumitrescu (2014). "Imaging tests for accurate diagnosis of acute biliary pancreatitis." World J Gastroenterol 20(44): 16544-16549.
- Tenner, S., H. Dubner and W. Steinberg (1994). "Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis." Am J Gastroenterol 89(10): 1863-1866.
- Thomas, J. D. and D. N. Rubin (1998). "Tissue harmonic imaging: why does it work?" J Am Soc Echocardiogr 11(8): 803-808.
- Thomson, S. R., W. S. Hendry, G. A. McFarlane and A. I. Davidson (1987). "Epidemiology and outcome of acute pancreatitis." Br J Surg 74(5): 398-401.
- Thorball, J., P. Vilman, B. Jacobsen and H. Hassan (2004). "Endoscopic ultrasonography in detection of cholelithiasis in patients with biliary pain and negative transabdominal ultrasonography." Scand J Gastroenterol 39(3): 267-269.
- Trapnell, J. E. and E. H. Duncan (1975). "Patterns of incidence in acute pancreatitis." Br Med J 2(5964): 179-183.
- Trondsen, E., B. Edwin, O. Reiertsen, A. E. Faerden, H. Fagertun and A. R. Rosseland (1998). "Prediction of common bile duct stones prior to cholecystectomy: a prospective validation of a discriminant analysis function." Arch Surg 133(2): 162-166.
- Tse, F., L. Liu, A. N. Barkun, D. Armstrong and P. Moayyedi (2008). "EUS: a meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis." Gastrointest Endosc 67(2): 235-244.
- Tuennemann, J., J. Mossner and S. Beer (2014). "[Acute pancreatitis: guideline-based diagnosis and treatment]." Internist (Berl) 55(9): 1045-1056.
- Uhl, W., R. Isenmann, G. Curti, R. Vogel, H. G. Beger and M. W. Buchler (1996). "Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis." Pancreas 13(4): 335-343.
- Uomo, G., G. Manes, A. Ragozzino, A. Cavallera and P. G. Rabitti (1996). "Periampullary extraluminal duodenal diverticula and acute pancreatitis: an underestimated etiological association." Am J Gastroenterol 91(6): 1186-1188.
- Uomo, G., P. G. Rabitti, M. Laccetti, B. Marcopido, F. P. Picciotto, M. Visconti and V. Galloro (1992). "[The role of clinical, biochemical and echographic data in identifying the biliary pathogenesis of acute pancreatitis]." Recenti Prog Med 83(4): 206-209.

- Uy, M. C., M. L. Daez, P. P. Sy, V. P. Banez, W. Z. Espinosa and M. C. Talingdan-Te (2009). "Early ERCP in acute gallstone pancreatitis without cholangitis: a meta-analysis." JOP 10(3): 299-305.
- van Geenen, E. J., C. J. Mulder, D. L. van der Peet, P. Fockens and M. J. Bruno (2010). "Endoscopic treatment of acute biliary pancreatitis: a national survey among Dutch gastroenterologists." Scand J Gastroenterol 45(9): 1116-1120.
- van Geenen, E. J., H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, D. L. van der Peet, K. J. van Erpecum, P. Fockens, C. J. Mulder and M. J. Bruno (2013). "Lack of consensus on the role of endoscopic retrograde cholangiography in acute biliary pancreatitis in published meta-analyses and guidelines: a systematic review." Pancreas 42(5): 774-780.
- Van Gossum, A., V. Seferian, J. J. Rodzynek, P. Wettendorff, M. Cremer and A. Delcourt (1984). "Early detection of biliary pancreatitis." Dig Dis Sci 29(2): 97-101.
- van Santvoort, H. C., O. J. Bakker, T. L. Bollen, M. G. Besselink, U. Ahmed Ali, A. M. Schrijver, M. A. Boermeester, H. van Goor, C. H. Dejong, C. H. van Eijck, B. van Ramshorst, A. F. Schaapherder, E. van der Harst, S. Hofker, V. B. Nieuwenhuijs, M. A. Brink, P. M. Kruijt, E. R. Manusama, G. P. van der Schelling, T. Karsten, E. J. Hesselink, C. J. van Laarhoven, C. Rosman, K. Bosscha, R. J. de Wit, A. P. Houdijk, M. A. Cuesta, P. J. Wahab, H. G. Gooszen and G. Dutch Pancreatitis Study (2011). "A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome." Gastroenterology 141(4): 1254-1263.
- Vasylyuk, S. M. and V. V. Ivanyna (2015). "[Clinical and laboratory diagnosis of an acute biliary pancreatitis]." Klin Khir(2): 32-34.
- Venneman, N. G., E. Buskens, M. G. Besselink, S. Stads, P. M. Go, K. Bosscha, G. P. van Berge-Henegouwen and K. J. van Erpecum (2005). "Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy?" Am J Gastroenterol 100(11): 2540-2550.
- Venneman, N. G., W. Renooij, J. F. Rehfeld, G. P. VanBerge-Henegouwen, P. M. Go, I. A. Broeders and K. J. van Erpecum (2005). "Small gallstones, preserved gallbladder motility, and fast crystallization are associated with pancreatitis." Hepatology 41(4): 738-746.
- Venu, R. P., R. D. Brown and A. G. Halline (2002). "The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis." J Clin Gastroenterol 34(5): 560-568.
- Vidarsdottir, H., P. H. Moller, H. Vidarsdottir, H. Thorarinsdottir and E. S. Bjornsson (2013). "Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome." Eur J Gastroenterol Hepatol 25(9): 1068-1075.
- Villatoro, E., M. Mulla and M. Larvin (2010). "Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis." Cochrane Database Syst Rev(5): CD002941.
- Weiß C., R. B. (2008). Basiswissen Medizinische Statistik. Heidelberg, SpringerVerlag.

- Weitz, G., J. Voitalla, P. Wellhoner, K. J. Schmidt, J. Buning and K. Fellermann (2016). "Comorbidity in acute pancreatitis relates to organ failure but not to local complications." Z Gastroenterol 54(3): 226-230.
- Wermke W., S. H. (1987). Sonographische Diagnostik von Gallenwegs- konkrementen. Ultraschall.
- Whitcomb, D. C. (2006). "Clinical practice. Acute pancreatitis." N Engl J Med 354(20): 2142-2150.
- Wild, J. J. and J. M. Reid (1956). "Diagnostic use of ultrasound." Br J Phys Med 19(11): 248-257; passim.
- Working Group, I. A. P. A. P. A. A. P. G. (2013). "IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis." Pancreatology 13(4 Suppl 2): e1-15.
- Working Party of the British Society of, G., B. Association of Surgeons of Great, Ireland, B. Pancreatic Society of Great, Ireland, G. I. S. o. G. B. Association of Upper and Ireland (2005). "UK guidelines for the management of acute pancreatitis." Gut 54 Suppl 3: iii1-9.
- Yadav, D., N. Agarwal and C. S. Pitchumoni (2002). "A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis." Am J Gastroenterol 97(6): 1309-1318.
- Yadav, D. and A. B. Lowenfels (2006). "Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review." Pancreas 33(4): 323-330.
- Yadav, D. and A. B. Lowenfels (2013). "The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer." Gastroenterology 144(6): 1252-1261.
- Yadav, D., B. Ng, M. Saul and E. D. Kennard (2011). "Relationship of serum pancreatic enzyme testing trends with the diagnosis of acute pancreatitis." Pancreas 40(3): 383-389.
- Yi, F., L. Ge, J. Zhao, Y. Lei, F. Zhou, Z. Chen, Y. Zhu and B. Xia (2012). "Meta-analysis: total parenteral nutrition versus total enteral nutrition in predicted severe acute pancreatitis." Intern Med 51(6): 523-530.
- Zarnescu, N. O., R. Costea, E. C. Zarnescu Vasiliu and S. Neagu (2015). "Clinico-biochemical factors to early predict biliary etiology of acute pancreatitis: age, female gender, and ALT." J Med Life 8(4): 523-526.
- Zerem, E. (2014). "Treatment of severe acute pancreatitis and its complications." World J Gastroenterol 20(38): 13879-13892.
- Zheng, Y., Z. Zhou, H. Li, J. Li, A. Li, B. Ma, T. Zhang, Q. Liao, Y. Ye, Z. Zhang, Y. Yang, Z. Wang, Z. Zhang, J. Yang and F. Li (2015). "A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years." Pancreas 44(3): 409-414.